

**REAL ACADEMIA DE CIENCIAS  
EXACTAS, FISICAS Y NATURALES**

**LO EXACTO, LO FISICO, LO NATURAL,  
Y LA MEDICINA**

**DISCURSO**

**LEIDO EN EL ACTO DE SU RECEPCION**

**POR EL**

**EXCMO. SR. D. PEDRO GARCIA-BARRENO**

**Y**

**CONTESTACION**

**DEL**

**EXCMO. SR. D. ANGEL MARTIN MUNICIO**

**EL DIA 12 DE DICIEMBRE DE 1984**



**MADRID**

**Domicilio de la Academia  
Valverde, 22**

*A Nela.*

Depósito Legal: M-41689-1984

---

*Fotocompuesto e Impreso por: Gráficas Lucentum, S. A. - Saturnino Calleja, 6 - 28002 Madrid - 1984*

DISCURSO  
DEL  
EXCMO. SR. D. PEDRO GARCÍA-BARRENO

Excmo. Señor Presidente,  
Excmos. Señores Académicos,  
Señoras, Señores.

*Hoy, hace exactamente veintidós años, don FLORENCIO BUSTINZA comenzaba su discurso de recepción en esta Real Academia con la cita de CICERON "...volo et esse et haberi gratus...". Y, ningún modo mejor que esta frase para expresar mi gratitud por haberme permitido, con vuestra magnanimidad poder, en esta tan significativa fecha, evocar su figura científica y humana y dedicar, en este acto, el homenaje con que veneramos su memoria, la de una vida de trabajo y de bien.*

Hace poco más de un año, cuando esta Academia dedicaba homenaje afectuoso al maestro, compañero y amigo desaparecido, ANGEL MARTIN MUNICIO, amigo, discípulo y albacea de la labor de BUSTINZA señalaba *que lo que más admirábamos en vida y más echamos de menos ahora es su señorial sencillez y su elegancia espiritual*. La poquedad de quién habéis dignado con vuestra confianza para ocupar -pues no puedo aspirar a suceder- el sillón hoy vacante, no puede sino hacer un débil bosquejo de la labor de BUSTINZA, desde la admiración y el respeto.

Desde sus primeros años profesionales se conjugan su labor de maestro y su trabajo de investigador. Siendo todavía discípulo de Don OBDULIO FERNANDEZ -a quién rindo pleitesía- en el doctorado de Farmacia, obtiene D. FLORENCIO, por oposición, la Cátedra de Agricultura y Técnica Industrial del Instituto de Salamanca, siendo nombrado por permuta, en junio de 1926, Catedrático de la misma asignatura en el Instituto de Oviedo, tierra a la que permanecería unido por lazos entrañables.

Los primeros pasos de D. FLORENCIO en el terreno de la investigación fueron en busca de la incipiente bioquímica de la época en la farmacognosia y la fisiología vegetal siendo, con esta idea, pensionado, en octubre de 1927, por la Junta de Ampliación de Estudios, para proseguir sus investigaciones con el Prof. ROBERT CHODAT de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Ginebra, quién gozaba, junto con BACH, de reputación internacional en el campo de las oxidaciones biológicas. Con CHODAT publicaba BUSTINZA su primer trabajo de investigación -*Sur la pseudoperoxydase, un*



*nouveau ferment oxydant indirect, agissant par le moyen du peroxyde d'hydrogène* –que se publicó en 1928 en *Compte Rendu des Séances*, de la Sociedad de Física y de Historia Natural de Ginebra. Sus trabajos se continuaron en una publicación del *Bulletin de la Sicieté Botanique* de Ginebra en 1929, en la que se hace una revisión de la composición general y de las actividades enzimáticas del *Cyperus esculentus*.

A su regreso de Suiza, D. FLORENCIO prepara sus Tesis Doctorales, primero en Farmacia, que lee en octubre de 1928 con el título “La catalasa y sus aplicaciones a la Farmacognosia, Bromatología e Higiene”. Poco después, en mayo de 1929 leyó su Tesis Doctoral en Ciencias Naturales –“Contribución al Estudio Bioquímico de la Chufa”–. En el año 1930 gana, por oposición, los premios extraordinarios de Doctor en Farmacia y de Doctor en Ciencias Naturales, siendo ambas Tesis Doctorales publicadas por esta Real Academia de Ciencias. Pero la vinculación de BUSTINZA con esta Casa se inicia con anterioridad, en la sesión del 12 de diciembre de 1928; hoy se cumple también el aniversario, son, exactamente, cincuenta y seis años.

En febrero de 1930 gana por oposición la Cátedra de Agricultura del Instituto “Cardenal Cisneros” de Madrid. Afincado en Madrid se entrega a la enseñanza, publicando, entre otros, tres libros de carácter pedagógico, titulados *Elementos de Técnica Industrial*, en 1931; *Agricultura e Industrias Agrícolas*, en 1933, y *Elementos de Agricultura, Técnica Industrial y Economía*, en 1935; todos ellos fueron informados favorablemente por esta Academia. La actitud de D. FLORENCIO, actitud de muchos, de trabajar y enseñar en ESPAÑA; la actitud –como ya se dijo en este Aula–, *la actitud de los que prefirieron asirse al arado para hundirlo en nuestra reseca tierra científica* no se ha pregonado ni ensalzado como debiera. Sirva su recuerdo como homenaje.

A principios de 1943 es elegido para la Real Academia de Farmacia, versando su discurso de ingreso sobre *La Importancia de la Enzimología y Aplicaciones de las Enzimas*. En mayo de ese mismo año gana la Cátedra de Fisiología Vegetal de la Facultad de Ciencias de Madrid. En esta década de los cuarenta es de los pocos científicos españoles que suenan en el extranjero y ello porque su proyección fué más que la simple publicación de comunicaciones originales de investigación. Lo fué porque sigue enseñando –en el Instituto y en la Universidad–, sigue ayudando y sigue haciendo bien. Lo fué porque su preparación científica le permitió hacerse conocedor y asimilar, como pocos, el descubrimiento y el impacto de los antibióticos. Lo fué porque llevó de modo experimental a la Fisiología Vegetal la problemática antibiótica. Y lo fué, también, porque en esta década la sensibilidad científica y humana de BUSTINZA fué vocacionalmente tocada por un tema y unos personajes que aparecen en dos de sus obras; en 1945, *De Pasteur a Fleming. Los antibióticos antimicrobianos y la penicilina*; y en 1948, *De Koch a Waksman. La estreptomycina y la lucha contra el mycobacterium tuberculosis*.

En esta época, cuyo momento culminante es la investidura de FLEMING, en 1948, como Doctor *Honoris Causa* por la Universidad de Madrid y apadrinada por D. FLORENCIO, comienza la obra de investigación más larga, intensa y querida por él. Es una obra de investigación histórica *sobre* un descubrimiento –la penicilina– y *sobre* un científico –FLEMING– hecha con sabiduría a la vez de con la sensibilidad de un

extraordinario melómano. Con BORODIN le comparó Don OBDULIO. En este momento de plena madurez creadora BUSTINZA es elegido miembro de esta Academia en mayo de 1959, celebrando su incorporación a la misma con el discurso *En la era antibiótica*, ejemplo de unidad de sabiduría. Poco después, en 1961, aparecía su libro *Diez años de amistad con Fleming*, prólogo de una incansable labor culminada pocos días antes de su muerte, no de su adiós. Obra en espera de hacerse pública, lo que reclamo desde esta tribuna, pues es mínimo pago al maestro.

Su peculiar y habitual derroche de entusiasmo lo prodigó, sobre todo, en sus numerosas intervenciones en las Reales Academias de Farmacia y de Ciencias. De todas ellas, la del día once de febrero de 1969 tiene un significado muy especial. D. FLORENCIO contestaba al discurso de recepción de ANGEL MARTIN MUNICIO, y se refería al trabajo presentado con la frase de HORACIO "*Nihil sine magno vita labore dedit mortalibus*". Permitidme ahora proclamar, *gracias* ANGEL por haberme permitido compartir el júbilo que tu espíritu conoce.

Por su parte, BUSTINZA alababa, en su discurso de recepción en esta Casa, la maravillosa grandeza de los organismos pequeños y humildes con las palabras de San AGUSTIN "*Deus magnus in magnis, maximus in minimis*". Esta fué siempre, reclamando las palabras de MUNICIO, la sabiduría de D. FLORENCIO; aquella sabiduría cuya excelencia narra el *Libro de los Proverbios* cuando dice "*Bienaventurado el que alcanza la sabiduría y adquiere inteligencia, porque sus caminos son caminos deleitosos y son paz para todas sus sendas*".

Excelentísimos Señores, os grito desde lo más hondo de mi corazón y con toda la efusión de mi reconocimiento, GRACIAS. Pero me abruma las deudas que, para corresponderlas, debería de agotar mi oratoria. Permitidme, a cambio, intentar corresponder tímidamente a tres de ellas. En primer lugar, rendir homenaje a aquellos que desde la Medicina fueron llamados a colaborar en las tareas de la Academia, modelo de integración del conocimiento interdisciplinar. Fueron Académicos fundadores D. MARIANO LORENTE (primer Secretario General), D. MATEO SEOANE y SOBRAL (primer Presidente de la Sección de Naturales), D. PEDRO MARIA RUBIO y D. MARIANO DE LA PAZ GRAELLS. Tres ilustres médicos no llegaron a leer su discurso de recepción, fueron D. MANUEL GALDO y LOPEZ (elegido en 1867), D. ANGEL GUIRAO (elegido en 1880) y D. FERNANDO de CASTRO (elegido en 1963). Los que fueron Académicos Numerarios son honra y gloria de nuestra Medicina, D. SANDALIO de PEREDA y MARTINEZ (1870), D. JULIAN VILLANOVA y PIERA (1875), D. JULIAN CALLEJA y SANCHEZ (1892), D. SANTIAGO RAMON y CAJAL (1897) -máximo exponente de la Ciencia española-, D. JOSE GOMEZ OCAÑA (1904), D. AMALIO GIMENO y CABAÑAS (1922), D. GREGORIO MARAÑON y POSADILLO (1947) -médico del Hospital Provincial de Madrid, mi Institución de origen a la que agradezco, públicamente, su apoyo-, y D. JULIAN SANZ IBAÑEZ (1952).

Mi segunda deuda es con aquellos que me ayudaron a subir. Unos con su magisterio y saber hacer, como AMADOR SCHÜLLER y PEDRO GOMEZ. Otros, arropándome con su amistad y oficio; tres nombres, ANTONIO POZUELO, LAURO GUERRA y PEDRO APARICIO, representan los innumerables nombres que se agolpan en mi recuerdo.

La tercera –tercera en cuento al orden escogido en la exposición, que por su significado es previa a todo lo acontecido– exige una pluma que no poseo. Sólo la sonoridad del silencio es capaz de expresar mi sentimiento. Pero he de intentarlo, pues como puede leerse en algún lugar de vivo recuerdo *aun cuando pases deprisa viajero, detente un poco y considera un tanto tu historia*. La mía es poca cosa; pero es grande, muy grande pienso yo, porque conozco a dos personas.

D. FELIPE –Don FELIPE GONZALEZ RUIZ– fué mi primer maestro, y fué también el primero a quién escuché referirse con admiración y respeto de BUSTINZA, cuando nos explicaba Ciencias Naturales en el bachillerato elemental. D. FELIPE fué ayudante de CAJAL, becado por la Junta de Ampliación de Estudios para especializarse en celentéreos, dibujante en los grupos de estudio dirigidos por HUGO OBERMAIER y el Padre HENRI BREUIL durante sus trabajos arqueológicos en nuestra Patria, investigador de la América precolombina, experto en EL GRECO, Toledo y MACHADO, enamorado de San JUAN de la CRUZ, virtuoso del violín,... y todo ello sin titulación académica alguna. Don FELIPE era bondad e inteligencia señera. Rindo homenaje al maestro, cuyo recuerdo, sonoro –de *soledad sonora* hablaba él en su *Diálogo con el Agua*– permanece en mi corazón.

MUNICIO está presente desde las primeras líneas de este discurso, y lo estará hasta el final, al igual que en el discurso de mi trayectoria MUNICIO ha hecho todo por mí, y si algo querría hoy resaltar son los nombres que por él he conocido, amigos todos hoy a los que admiro y respeto, Alberto DOU, Manuel García Velarde, Margarita SALAS, Manolo SERRANO, David VAZQUEZ, Eladio VIÑUELA,... ANGEL, más que de sobra tu bondad me ha dado, pues sé que sentiré a tu lado menos temor que ausente. Y bajo este sentimiento pasemos al tema de la recepción:

## LO EXACTO, LO FISICO, LO NATURAL, Y LA MEDICINA

# **INTRODUCCION**

La Medicina es una teoría práctica de la realidad humana. Es una actividad moral, dado que opera a través de una interrelación entre personas, en la que médico y paciente son copartícipes en la definición y consecución de sus objetivos: la curación de la enfermedad y la promoción de la salud. El paciente no es un objeto pasivo al que se le aplica una determinada tecnología; es un sujeto activo capaz de modificar su comportamiento frente a la actitud del médico. El encuentro clínico implica, al menos, a dos personas, cada una con su propio momento sociohistórico. La intersección de sus valores, junto con la ciencia médica y el contexto social, crea una intrincada red de elecciones y prioridades (PELLEGRINO, 1976). Es la resolución de esa red, para un determinado paciente, lo que constituye la medicina; siendo la síntesis, más que la suma total de las diferentes ciencias constitutivas, lo que contribuye a ese desenlace. La totalidad de esta única combinación es lo que constituye el momento o el encuentro clínico, sin el que no existe una auténtica medicina, que no es mera reducción neocartesiana a las ciencias básicas, ni es mera biología, en el contexto de la veterinaria, que no es más que biología aplicada. Tampoco es mera tecnología (JONAS, 1973) y, por supuesto, tampoco es un arte.

La medicina es una actividad cuya esencia se localiza en el denominado encuentro clínico y demanda que el conocimiento científico se particularice en la realidad vivida de una persona determinada, con el propósito de promover la salud o curar la enfermedad, lo que consigue mediante la manipulación directa del organismo dentro de una matriz de decisión que implica valores. Es en este sentido en el que la teoría médica es una teoría de la realidad práctica y no solamente la teoría de las ciencias que contribuye a ello. En este punto, PELLEGRINO (1976) distingue tres niveles de significado del término *medicina*: a) El componente de las ciencias básicas, que busca la comprensión del fenómeno físico en el organismo, en la salud o en la enfermedad; b) el componente de la ciencia clínica, que busca o que intenta comprender el fenómeno físico en un determinado sujeto; y, c) la medicina en cuanto praxis médica, donde las

ciencias clínica y básica se particularizan en el momento del encuentro clínico. En este tercer nivel, las ciencias no sólo son un medio de comprensión, sino que significan intervención en la persona. Estos tres niveles reducen progresivamente las posibilidades de reduccionismo que, siendo posible en el primer nivel (SHAFFER, 1975), no es congruente en el tercero. Podemos resumir que la causa eficiente de la medicina es el conocer (diagnosticar); su causa final es la comprensión de los fenómenos fisiológicos de un organismo; su causa material es el propio cuerpo biológico del paciente, y su causa formal el encuentro clínico.

La Medicina tiene, claramente, un dominio de actividad que es distintivo y distinguible como ciencia, arte y praxis. Comprende un conjunto de cuestiones filosóficas legítimas que derivan de la naturaleza única que representa el encuentro clínico. Este es un concepto singular que distingue a la Medicina de las otras ciencias y que conforma la base de una lógica, epistemología y metafísica de la práctica médica que no puede reducirse a la filosofía de la Ciencia, de la mente o de la moral, tal como pretende SHAFFER (1975); pero que también delimita un contexto preciso, en contra de la propuesta totalmente difusa de la Medicina que presenta SZUMOWSKI (1949).

Aunque KUHN (1970) señala la Medicina como una de las artes u oficios, seguramente pensando en el dominio de la medicina clínica, el concepto de Ciencia por BRAITHWAITE (1953) reconoce, de manera implícita, cómo las ciencias individuales, o diferentes ramas de la ciencia, se diferencian por los dominios naturales a que hacen referencia, y, en este contexto, podemos defender que existe un dominio tal en el que la medicina clínica ejerce sus funciones como Ciencia. El dominio de la medicina clínica es el organismo humano, con su complejo entorno ambiental, en estado sano y enfermo; aunque descripción tan general encuentra críticas respecto a que hay facetas del organismo humano que no deben ser incluidas de manera primaria en la medicina clínica, tales como el comportamiento. Podría en este caso centrarse el dominio de actuación en el sentido de que la medicina clínica se vincula a la historia natural de las enfermedades humanas y factores interrelacionados, tal como diversas formas de intervención médica. Este último acontecimiento ayuda, en buena parte, a distinguir la Medicina de otras ciencias específicas. También se apunta que la medicina clínica presenta un amplio solapamiento de su dominio con el de otras ciencias, y que muchas de las áreas de interés comparten teoría y conocimiento con tales dominios, aunque tales hechos son aplicables a otras ciencias. De todos modos, el médico debe interpretar y evaluar los efectos de muy diversa índole (sociales, biológicos, etc.) sobre el organismo humano, consideración que apoya una caracterización más general del dominio de la medicina clínica. Un contexto holístico, unificado, integral, de la Medicina respecto al organismo sirve mucho mejor para distinguir la Ciencia Médica Clínica de otras ciencias (FORSTROM, 1977).

Puede objetarse que la medicina clínica se relaciona únicamente con estados enfermos y no con el estado sano. Esta objeción no es cierta; el conocimiento y la teoría médica no pueden relacionarse, exclusivamente, con los estados enfermos, pues tales estados anormales pueden definirse, exclusivamente, en relación con lo normal. La comprensión de la enfermedad es completamente dependiente de la comprensión

del estado normal del organismo. Más aún, los organismos enfermos nunca son completamente anormales, y los organismos sanos nunca lo son en el sentido estricto. El conocimiento de lo sano y lo enfermo representan el dominio de la Ciencia Médica. La medicina clínica consiste no sólo en aplicaciones de la Ciencia Médica, sino que también trabaja a favor de la teoría y conocimiento encuadrados en el término de Ciencia Médica.

A este respecto, debe considerarse la relación de la medicina clínica con las diversas ciencias relacionadas con el organismo humano. Una breve revisión de algunos de los ejemplos más notables (Anatomía, Fisiología, Bioquímica, etc.), muestra que todas ellas se ocupan de aspectos parciales del organismo. Se admitió anteriormente que la medicina clínica tiene su propio dominio, pero su objeto de estudio es el organismo humano, integrado en sus múltiples facetas y situado en los diferentes ambientes. Es en este contexto complejo donde se sitúa la medicina clínica. Pero si la medicina clínica es diferente del resto de las ciencias menos generales del hombre, debemos preguntarnos si es también diferente de la “suma” de las otras ciencias. La contestación a esta pregunta es, en la práctica y en principio, afirmativa.

En la práctica, debe señalarse que la mayoría de los conceptos y generalidades distintivas de la medicina clínica se han generado dentro del mencionado contexto general. La medicina clínica no sólo tiene sus propia terminología especializada, tal como síntomas y signos, sino que muchos de sus términos integran o relacionan conceptos de aquellas ciencias menos generales que se relacionan con el organismo humano. La mayoría de las enfermedades, por ejemplo, se definen en base a referencias anatómicas, fisiológicas, bioquímicas, psicológicas, etc. Tales conceptos y generalidades se han formulado primariamente dentro del contexto de la medicina clínica. Si tales conceptos y generalidades pueden ser, en último caso, reducidas a aquellos correspondientes a las otras ciencias, no es, de momento, la cuestión (pregunta, por otro lado, extensible al resto de las ciencias).

Se comenta frecuentemente que la medicina clínica no es experimental ni teórica, lo que la aleja del contexto científico. No es cierto; la medicina clínica elabora hipótesis a partir de la “Clínica”, realiza comprobaciones y recoge datos más precisos mediante la tecnología ofrecida por la Bioquímica, etc., pero, por último, verifica sus planteamientos en el laboratorio que ofrecen la Clínica y el quirófano, a la vez que los objetiva en el animal de experimentación. Existe una justificación lógica que demarca la medicina clínica de las denominadas “ciencias del laboratorio”, en el sentido ordinario (Fisiología, Bioquímica, etc.), y que apoya la autonomía científica de la medicina clínica.

En su discusión sobre la Biología “organísmica”, BECKNER, (1959) recoge diferentes citas a este respecto: “...el organismo vivo y su contexto fisiológico forman un todo orgánico, cuyas partes no pueden comprenderse separadas unas de otras...” (HALDANE, 1923); o: “...el todo actúa como una unidad causal sobre sus propias partes constituyentes...” (AGAR, 1951). Por su parte, WOODGER (1929) apuntaba: “...una parte del organismo *in situ* exhibe un tipo de actividades que no presenta fuera de su entorno ambiental. Tal entorno está implicado de manera causal en dichas actividades y no puede aprenderse nada sobre ellas si no es estudiándolas *in situ*...”. Puede concluirse que el estudio *in vitro*

o del modelo animal aporta conocimiento teórico para la comprensión del organismo humano, pero debe reconocerse que la extrapolación del modelo al contexto *in vivo*, clínico, está sometido a crítica y la aceptación del conocimiento depende, finalmente, de la comprobación de los fenómenos en el contexto clínico.

La consideración de posibles *propiedades emergentes* domina la interconexión de las ciencias básicas con la Ciencia Médica Clínica (MEEHL y SELLARS, 1956). La constitución del organismo humano puede contemplarse, en este sentido, en términos de *múltiples niveles de integración*. La experiencia enseña que importantes fenómenos biológicos ocurren exclusivamente en el organismo vivo, intacto y, a menudo, sólo bajo ciertas condiciones. Tal es el hecho de la conciencia, o, a nivel más simple, signos clínicos como fiebre, tos, ataxia, etc. En resumen, se ha señalado que la observación y la comprobación de los fenómenos (de múltiples tipos y en sus complejas interrelaciones) en el organismo humano vivo es el dominio de la Ciencia Médica Clínica, y que su contexto experimental es el propio organismo vivo. Su objeto de estudio y su método experimental hacen distintiva a la medicina clínica. FEINSTEN (1964) apuntó: *"...aunque pueda ejercer la terapéutica y la ciencia, un clínico eficaz no oscila entre ambas facetas. Su objetivo no es una mera conjunción, sino una verdadera síntesis, uniendo investigación y clínica en un trabajo unificado que le hace un médico clínico científico."* Su contribución al conocimiento médico se hace dentro del contexto de la atención al paciente (*medicina clínica*). El hecho distintivo respecto a otras ciencias es su dominio de interés y su aproximación a este dominio, que estudio las relaciones entre acontecimientos y procesos de muchas clases y niveles, tal como ocurren en el organismo.

Las implicaciones filosóficas de la Medicina se presentan poco claras como consecuencia de planteamientos mal enfocados (CLUSER, 1975). Es necesario un planteamiento sistemático a efectos de clarificar, articular, definir y conducir los temas filosóficos en Medicina. Existen tres maneras por las que la Filosofía puede relacionarse con la Medicina, en un intento similar al apuntado por STRAUS (1957) en su estudio sobre la Sociología de la Medicina: a) Filosofía y Medicina; b) Filosofía *de* la Medicina, y c) Filosofía *en* la Medicina.

Filosofía y Medicina comprende las consideraciones mutuas por parte de la Medicina y la Filosofía de problemas comunes para ambas. El esfuerzo es de colaboración. Medicina y Filosofía retienen sus identidades. Cada una se aprovecha de los recursos de la otra, se enriquecen y elaboran nuevos conceptos médicos o filosóficos en sus áreas respectivas. Algunos de los problemas permanentes de la Filosofía, tales como el debate cuerpo-mente, el significado de percepción, conciencia, lenguaje, o el carácter de las leyes físicas y químicas en los organismos vivos, son susceptibles de este tipo de aproximación colaborativa. Los hallazgos de la neuropatología, neurocirugía, fisiología y farmacología del sistema nervioso, son esenciales, por ejemplo, para cualquier deliberación seria sobre la Filosofía de la mente o de la psique. A partir de esta interacción de la Medicina y de la Filosofía, puede derivarse una síntesis de la constelación de interpretaciones que han de constituir la imagen del hombre. Una verdadera antropología filosófica debe partir de esta concepción de colaboración (BUBER, 1972; CASSIDER, 1970; SCHELER, 1961; STENT, 1975).



La Filosofía *en* la Medicina se refiere a la aplicación de las herramientas tradicionales de la Filosofía (reflexión crítica, razonamiento dialéctico, etc.), para abordar algún problema médico definido. Los problemas comprenden, desde la lógica del pensamiento médico hasta la epistemología de la Ciencia Médica como ciencia, el problema de la causalidad, las limitaciones de la observación y el experimento y, desde luego, el problema de la ética biomédica. Son problemas compartidos por la Medicina con otras ciencias. La mayoría de los problemas de las ciencias básicas clínicas corresponden a este dominio.

Cuando la Filosofía se enfrenta al significado de la Medicina como práctica clínica y examina sus fundamentos conceptuales, sus ideologías, o las bases filosóficas de la ética médica, se convierte en una Filosofía *de* la Medicina. Las cuestiones encaminadas por la Filosofía *en* la Medicina son ahora enfocadas en el contexto del encuentro clínico. El planteamiento trasciende la Filosofía de la Ciencia *per se* y se hunde en el significado de la Medicina, su naturaleza, propósitos y valores, que son los verdaderos problemas filosóficos *de* la Medicina. La Filosofía *de* la Medicina busca explicaciones sobre lo que la Medicina *es* o *debe ser* en términos de las presunciones axiomáticas que han de sustentarla. Este es el dominio del significado transmédico de la Medicina, el dominio que ni la Medicina ni otra ciencia pueden explorar por sí mismas. "...y, así, existe otro lado en cada una de las ciencias que la Ciencia nunca podrá alcanzar: la naturaleza esencial y origen de su esfera, la esencia y origen esencial del carácter del conocimiento que cultiva..." (HEIDEGGER 1968). De cualquier modo, estas tres maneras de compromiso son difícilmente separables en la actualidad, y siempre teniendo en cuenta que la Medicina no debe ser únicamente una mala Filosofía. El reciente análisis de WARTOFSKY (1975) respecto al impacto de la Ontología humana en la delimitación del concepto de enfermedad, y de este modo de la práctica médica, ilustra lo importante de las consideraciones académicas de la Filosofía de la Medicina en el mundo práctico. Situada en la intersección de las ciencias, las Humanidades y la Tecnología, la Medicina puede llegar a ser "...un medio y un modo en el que se encuentren los problemas de la Ciencia" (BUCHANAN, 1938).

El contexto del presente discurso queda englobado en el término *METAMEDICINA*, acuñado como una abreviatura de *Filosofía y Metodología de la Medicina*. El prefijo *META* indica que no se pretende hablar *de* Medicina, sino *sobre* o *acerca de* Medicina. Se intenta estudiar a la Medicina como práctica y como actividad científica.

La Medicina, durante el siglo XIX, derivó su atención desde la cama del enfermo hacia el laboratorio experimental. El crecimiento subsiguiente del enfoque biomédico de la investigación en las diferentes disciplinas del área de salud, ha elevado a la denominada *Biomedicina* a una posición de supremacía. Los avances espectaculares de las ciencias biomédicas, así como el de la tecnología implicada han contribuido, por un lado, a la confusión entre la Medicina y la investigación científica biomédica. El resultado es que la Medicina actual se ha hecho, en gran medida, deshumanizada, en el sentido que los defectos biológicos y las lesiones orgánicas constituyen el objeto de interés y de tratamiento, en vez de serlo la propia persona enferma. Debido a este desplazamiento en las prioridades, la Medicina, por otro lado, ha fracasado en su intento de desarrollar una metodología propia.

Se ha avanzado progresiva y sucesivamente en el aprendizaje de la Anatomía, la fisiología de la rata y la biología molecular de los fagos; se ha ampliado el conocimiento de la sangre, orina, bilis, hormonas y enzimas; se ha logrado un avance espectacular en biotecnología y bioingeniería; pero no se ha avanzado en la comprensión de la Medicina en sí, ni siquiera está planteado tal compromiso. De la misma manera, los problemas y ramificaciones sociales, culturales, políticas, éticas y epistemológicas de la Medicina se han oscurecido o, al menos, difuminado. Se deben redescubrir los objetivos y compromisos de la Medicina e investigar caminos adecuados para poder llegar a comprender las particulares necesidades humanas.

Desafortunadamente, la respuesta de la Medicina a tales necesidades ha consistido siempre en reclamar su autonomía y autoridad profesional. La Medicina determina sus objetivos, fines y estrategias casi, exclusivamente, sobre la base de sus propios intereses. El médico no se siente obligado a reflexionar sobre el significado, relevancia o consecuencias de su trabajo. Como investigador -que así se siente-, está interesado en la recogida de datos aislados. Esta actitud opera como un mecanismo de auto-estímulo que le permite escapar de la *rutina clínica*. No es, por tanto, sorprendente, que el interés por la naturaleza específica de la Medicina y por los propios intereses del paciente, se haya infradesarrollado. Los médicos han asimilado la mayoría de las Ciencias Naturales y, recientemente, también las Matemáticas, la ciencia de las computadoras y la electrónica. Da la impresión que la Medicina ha alcanzado el rango de *Ciencia*. Pero el corazón de la Medicina ha sido, y creo debe seguir siendo, la relación directa del médico y el paciente, así como el manejo de herramientas conceptuales que gobiernen sus actitudes con éste; aunque, por supuesto, los conceptos de enfermedad, nosología, nosografía, diagnóstico, pronóstico, etiología, patogénesis, terapéutica, eficiencia del tratamiento, etcétera, deben potenciarse. De todos modos, si se considera la Medicina, fundamentalmente, como "*práctica clínica*", observamos que, a pesar de los logros biomédicos de los últimos 150 años, no ha habido progreso alguno en la metodología de la práctica clínica.

Sobre la base de las deficiencias obvias de la práctica clínica que, por otro lado, no es tema de nuestra discusión, lo que sí se puede decir es que necesitamos una metodología de la práctica clínica. Sin embargo, tan pronto como aceptamos el reto, nos vemos atrapados en problemas filosóficos y metodológicos relacionados con la totalidad de la Medicina como práctica, investigación científica y acontecimiento social. Pero el desarrollo de la pretendida metodología encuentra serias dificultades.

No existe, en primer lugar, un concepto de *enfermedad* que sirva como base intersubjetiva única de debate. Los límites entre la Medicina y otras áreas socioculturales aparecen, aquí, bastante inciertos. Las perspectivas sociales y culturales llegan a dominar la enfermedad (FABREGA, 1980). Dado que el conocimiento médico es un producto social, la Medicina, en una parte muy importante, responde a las demandas sociales, reflejadas en los paradigmas actuales de la Ciencia objetiva (Biomedicina) y de la Tecnología (Biotecnología), todo ello, dentro del contexto antropológico de la lógica interna de las creencias de la gente (YOUNG, 1980). El análisis cultural realizado por FABREGA de la teoría biomédica de las enfermedades psiquiátricas, es un magnífico ejemplo de esta primera deficiencia planteada en el estudio de la metodología de la

Medicina (FABREGA, 1980a): el condicionante *cultural* del concepto de enfermedad (MARGOLIS, 1976), donde debe reclamarse la presencia de conceptos normativos, de valores (GOOSENS, 1980).

Este primer condicionante plantea, de manera inmediata, tres nuevas cuestiones: el concepto de salud, el concepto de causalidad en Medicina y el control de la enfermedad. REDLICH (1976) ha realizado un magnífico análisis referente a los conceptos de *salud* y de enfermedad, donde discute las opciones negativas y positivas de la salud, sobre la base de una ausencia de enfermedad (BURNS, 1976; ENGELHARDT, 1975), o como un bien en sí (CALLAHAN, 1973), pero que, en todo caso, depende del concepto sociocultural del binomio discutido (KELLERT, 1976) y donde la perspectiva económica juega, en nuestra sociedad, un papel importante (FUCHS, 1976; PAUKER y KASSIRER, 1975; PIETTRE, 1977).

Pocas cuestiones en Filosofía, Metafísica o Epistemología, provocan mayor discusión que la *causalidad*, y no hay cuestión con mayor controversia en Filosofía de la Ciencia que la relación causal entre acontecimientos (HESSLOW, 1981). Para DAGE (1976), por ejemplo, la comprensión causal del organismo humano depende de la caracterización de lo normal (salud) como premisa previa, punto de vista rechazado por otros autores (ROSENKRANTZ, 1976) sobre la base de la imposibilidad de separar de manera precisa la salud de la enfermedad, debido a la naturaleza subjetiva de la persona. De todos modos, no existe un único planteamiento canónico, bien definido, de causalidad en Medicina, planteando AGASSI (1976) el problema desde una posición antidogmática. Esta actitud es la base sobre la que WARTOFSKY (1976) desarrolla un enfoque dualístico de la Medicina, a partir de planteamientos dicotómicos de los contextos ontológico (hechos/valores), epistemológico (teórico-causal/empírico-práctico), metodológico (ciencia natural/ciencia humana) y social (investigación/tratamiento).

La dicotomía investigación-tratamiento plantea uno de los principales condicionantes en el desarrollo de la metodología médica pretendida. La *presión sociocultural* ha llegado a plantear, en ocasiones, la disyuntiva entre los conceptos del paciente como objeto de estudio frente al del paciente como sujeto de tratamiento (EISENBERG, 1979); entendiendo éste último como preventivo, curativo y rehabilitador. En la relación entre medicina y sociedad debe destacarse, por otro lado, el *expansionismo* de la medicina y su influyente incidencia sobre aquella (BLOOM y PETERSON, 1979).

El conflicto entre los intereses de la ciencia y del paciente plantea condicionamientos sucesivos: *error médico* y *ética médica*. Respecto al primero, SADEGH-ZADEH (1980) señala un porcentaje significativamente elevado de errores diagnósticos y donde el trabajo de GOLDMAN en el que se compara la eficacia del arsenal diagnóstico incorporado sucesivamente durante las últimas tres décadas, en relación con el valor de la autopsia en el diagnóstico definitivo, puede considerarse como cita de referencia (GOLDMAN, SAYSON y cols., 1983). KATZ, por su parte, ha insistido en la confrontación conocimiento-ignorancia en la práctica médica (KATZ, 1984). La propia relación médico-enfermo, contexto activo de la ciencia práctica médica (MAULL, 1981), está sometida a revisión sobre la base de diferentes comportamientos, tales como ritualismo (BOSK, 1980), arrogancia (INGELFINGER, 1980), paternalismo, etc. (THOMASMA,

1984); contexto en donde se reclama con insistencia la participación activa de los pacientes (BRODY, 1980).

El sexto condicionante que incide de manera directa sobre el desarrollo de la pretendida metodología de la Medicina, es el correspondiente a la ética médica (DE VRIES, 1982; CALLAHAN, 1980; REICH, 1978), tanto en lo referente a la práctica clínica (ABRAM y WOLF, 1984; BRODY, 1976; C. S. E. P. M. B. B. R., 1983; DAVIS, HOFFMASTER y cols., 1978; JACKSON y YOUNGER, 1979; MAPPES y ZEMBATY, 1981), donde los conceptos de benemortasia, distanasia, eugenesia, eutanasia y ortotanasia, han accedido al vocabulario común (AREL, 1979; CIBA, 1976; COHEN, 1977; ENGELHARDT, 1980; FARRALL, 1979; PEARLMAN, INUI y cols., 1982; REICH, 1978; SANG, 1972); como con los aspectos científicos de la Medicina, presididos por la problemática de la investigación clínica (BARBER, 1976; CHALMERS, BLOCK y cols., 1972; BARBER, LALLY y cols., 1973; FRIED, 1976; GRAHN, 1980).

La problemática de la elección de *prioridades médicas* (FRIED, 1976; HIATT, 1975) en relación con la práctica clínica, y la de la *protocolización*, en relación con los aspectos científicos de la Medicina, son facetas distintivas entre los condicionantes metodológicos expuestos. Protocolización (DER SIMONIAN, CHARETTE y cols., 1982; LAVORI, LOUIS y cols., 1983; SCHAFFER, 1982), que intenta representar en la medicina clínica lo que el modelo controlado representa en la Ciencia. Por último, las peculiaridades del lenguaje médico (DIRCKX, 1976) cierra la lista de los condicionantes al desarrollo de la metodología de la Medicina, como práctica y como actividad científica. Metodología –o Metamedicina– que intenta ofrecer un foro para el estudio interdisciplinar del contexto médico.

Enfoque interdisciplinar debido a la amplitud y complejidad de los problemas metamédicos pretendidos, donde los puntos de interés especial contemplan los estudios del lenguaje médico, análisis de las estructuras y dinámica de la hipótesis, teorías médicas, aplicación de la metodología de la Filosofía de la Ciencia, clasificación de los conceptos básicos, adquisición de conocimiento y formación teórica médica y, ante todo, la interrelación de la Medicina con otras áreas del conocimiento. Interdisciplinariedad que ha de mejorar el análisis y comprensión de los presupuestos conceptuales de las ciencias de la salud.

La Medicina, en cuanto intencionalidad de conocimiento, está inmersa en la cultura e interacciona con la condición paradigmática de la Ciencia actual; sin renunciar, a su vez, a su condición subjetiva, tanto desde el punto de vista introspectivo como introyectivo. La objetividad de la Ciencia y la subjetividad Humana, son los dos pilares que han de soportar a la Medicina.

La intención de éste discurso es la de examinar la incidencia y la aportación del conocimiento científico sobre el desarrollo y el progreso de la medicina en cuanto conocimiento, y en su doble vertiente de la *comprensión fisiopatológica* y del *conocimiento diagnóstico*, facetas, ambas, que caracterizan a la medicina –científica y práctica– actual.

La ciencia *exacta* facilitará el conocimiento formal, lógico, del hecho orgánico en sí; la ciencia *física* aportará los modelos estructurales de los hechos y, por último, la

ciencia *natural*, a cuyo dominio pleno corresponde la medicina, facilita la realidad biológica de los acontecimientos. Todo ello intentará facilitar la comprensión fisiopatológica pretendida en cuanto medicina científica. Pero la medicina busca la objetivación de los fenómenos biológicos, lo que intenta mediante dos mecanismos. Uno, mediante la medida (analítica) y la representación iconográfica (imagen), donde la biología y la física aportan las herramientas precisas. El segundo mecanismo, basado, en gran parte, en una gran presión sociocultural, pretende asegurar la certeza del diagnóstico clínico sobre el propio paradigma tecnológico de nuestra cultura –secundario a la revolución tecnológica en general y a la revolución de las computadoras (informática) en particular–, exigiendo una toma de decisiones médicas –diagnósticas principalmente– asistidas por el ordenador, y donde el formalismo matemático desplaza, por ahora sin resistencia, a la interacción subjetiva de la práctica médica.

La secuencia del discurso pretende seguir una lógica doble. En primer lugar, se pretende discutir el aporte del conocimiento de cada una de las ciencias establecidas en una metodología de la ciencia médica, tanto en su vertiente fisiopatológica como diagnóstica. Por otro lado, con la finalidad de evitar una dispersión de datos, se centra cada uno de los puntos de interés sobre el contexto más distintivo de la persona humana, la función cerebral.

**LO EXACTO**

De acuerdo con EMERSON de que "...la realidad es más excelsa que su explicación...", no se pretende un razonamiento reduccionista de la realidad humana, sino el examen de esa realidad con los medios a nuestro alcance. Lo *exacto* pretende, siguiendo la pauta indicada en la introducción de éste estudio, comprender los acontecimientos que caracterizan los hechos médicos mediante conceptos o explicaciones generales.

A este fin, lo *exacto* aportará conocimiento teórico -fisiopatológico-, y conocimiento práctico -diagnóstico-. De acuerdo con la doble lógica señalada, lo *exacto* de la medicina se centrará, fundamentalmente, sobre una actividad cerebral, en este caso, los procesos de interacción entre la persona y su entorno, tanto personal como ambiental. El conflicto con nuestro ambiente y con nuestro propio yo, son temas centrales en patología. En relación con la aportación directa de la *exacto* en la medicina, la discusión abordará el problema de la práctica médica clínica, es decir, el encuentro clínico y el proceso de diagnóstico clínico.

## A. EL CONOCIMIENTO FORMAL DE LA FUNCION DEL ORGANISMO

HANS SLLYE, en 1936, desarrolló su concepto de *stress*, tensión, en lo que denominó *síndrome general de adaptación*: un conjunto de reacciones fisiológicas inespecíficas provocado por diferentes *tensores* ambientales (SELYE, 1956); formulación que fue responsable de la popularidad del concepto de *stress* o tensión en el vocabulario científico médico, e inició una era de investigación y desarrollo teórico en diferentes ramas de la Medicina y, posteriormente, de las Ciencias Sociales. De manera similar, la escuela psicoanalítica de Chicago, con FRANZ ALEXANDER al frente, se interesó en la década de 1930 por la relación, aparentemente cierta, entre las características de la personalidad y determinados síndromes orgánicos dentro del contexto de la teoría psicosomática. El desarrollo del concepto de tensión y de los modelos psicosomáticos de enfermedad fue simultáneo, apareciendo rápidamente una convergencia gradual de

intereses hasta solaparse ampliamente a los pocos años, ganando aceptación entre la mayoría de los investigadores la noción de que diferentes tensiones actuaban, si no como factores etiológicos, sí, al menos, desencadenantes, en un amplio espectro de enfermedades. Para DODGE y MARTIN (1970), "...la enfermedad de nuestro tiempo, en especial las denominadas enfermedades crónicas de gran impacto social (ateroesclerosis, esquizofrenia, etc.), se vinculan etiológicamente a diferentes tensiones...". Se ha sugerido que la susceptibilidad a diferentes infecciones, o incluso a diferentes tipos de cáncer, exigen un sustrato inmunológico modificado por tensores mediados por el sistema nervioso (DUBOS, 1965; RABFIN y STRUENING, 1976). Toda la patología muestra, al parecer, una faceta de conflicto entre el organismo y su entorno.

La interacción de un organismo vivo con su medio ambiente se ha intentado explicar (HOUGHTON, 1968) sobre cinco principios: causalidad múltiple, desarrollo del organismo, influencia genética, influencia histórica y actividad consciente-inconsciente. En su traducción matemática, estos cinco principios proporcionan la base para un intento de unificar diferentes conceptos dentro de una única *psicología racional*. Desde un punto de vista psicomédico, el desarrollo de la personalidad o el condicionamiento de la conducta en respuesta a entornos ambientales, normales o anormales, puede contemplarse como derivados de la acción de tres principios de condicionamiento relacionados con el placer-dolor, la identificación y las respuestas de temor (HOUGHTON, 1969) pueden tener lugar cuando los estímulos ambientales son erróneamente interpretados, o su interacción es tal que no permiten que tales principios de condicionamiento ambiental sean efectivos. Los conceptos y principios que gobiernan la conducta de un organismo simple, o auto-sistema, pueden ser utilizados para describir, en términos matemáticos, las interpretaciones múltiples que aparecen en procesos fisiopatológicos (CARROLL y HOUGHTON, 1968), al igual que en sistemas sociales (HOUGHTON, 1967, 1979) y de aprendizaje (HOUGHTON, 1969). La conducta humana aparece compleja sobre la base de una variedad extremadamente grande de los estímulos ambientales que el auto-sistema puede percibir. De todos modos, el concepto de psicología racional es lo bastante general como para permitirnos describir tanto la conducta humana como la animal, siendo esta última, lógicamente, la más simple, por el menor número de estímulos y el limitado repertorio de respuestas disponible.

Estudios etológicos de la conducta animal (TINBERGEN, 1951; LORENZ, 1952) han señalado el carácter genético de los patrones de conducta que se desarrollan ante situaciones que ocurren en períodos de tiempo críticos, a la vez que explican la flexibilidad de las conductas aprendidas que corresponden con ambientes esperados y ordinarios, y que permiten un limitado esquema de respuestas. Mediante experimentos de laboratorio con animales controlados, es posible reducir extremadamente el entorno hasta un pequeño número de estímulos claves, cuya magnitud y evolución pueden ser cuidadosamente planificados. Los conductistas, que condicionan el comportamiento animal mediante la manipulación de estímulos y respuestas dentro de esquemas fácilmente identificables, y el psicoanalista, que disecciona la conducta humana en fragmentos cada vez más pequeños, están utilizando una técnica similar para aislar estímulos ambientales independientes y su conducta asociada. Estas consideraciones hacen necesario definir conceptos matemáticos representativos de los diferentes tipos de cambios



ambientales en relación con aspectos de la conducta. La eficacia con que estos conceptos ambientales y de conducta pueden utilizarse de manera universal en el análisis de los condicionamientos de la conducta establecerán, en última instancia, la aplicación de un sistema científico deductivo en la comprensión de planteamientos inicialmente subjetivos.

Es posible definir factores ambientales y de comportamiento que proporcionen una base psicométrica unificada para la evaluación cuantitativa de la conducta humana y animal. Para la consecución de estos objetivos puede utilizarse la notación tensorial propia de los espacios no euclídeos multidimensionales (VEBLEN, 1933; THOMAS, 1934; WEATHERBURN, 1938; SYNGE y SCHILD, 1979), del mismo modo que se aplican en Física Matemática (MORSE y FESHBACH, 1953; SCHOUTEN, 1954) o en la ingeniería (cf. ERINGEN, 1962; BRILLOUIN, 1964; TRUESDELL, 1965). La universalidad y solidez con que el *cálculo tensorial* consigue describir los ambientes multidimensionales y las respuestas complejas sobre una base dinámica, muestra el poder de la *técnica tensorial* como un lenguaje matemático general, no sólo para los fenómenos físicos, sino también para procesos psicológicos, psicósomáticos y psiquiátricos y, por extensión, a cualquier otro campo de la fisiopatología.

El desarrollo de la hipótesis propuesta -formalización de la interacción entre el medio ambiente y el sujeto, y de las características del comportamiento de éste inducidas por el primero- lo llevaremos a término mediante un conjunto de definiciones y teoremas referidos al contexto ambiental y de conducta, mediante el siguiente esquema:

a) **Tensoros ambientales:** implica las definiciones de derivada ambiental y de velocidad y aceleración ambientales que condicionan el peso histórico sobre el sujeto.

b) **Tensoros de conducta:** las definiciones de capacidad de reacción y comportamiento de defensa, adaptabilidad y sensibilidad, permitirán desarrollar el Teorema de la tensión del comportamiento (o de la conducta). A partir de este Teorema, podremos definir la conformidad, instinto y sugestibilidad (condicionados estos últimos por factores genéticos e históricos), lo que permitirá, a su vez, desarrollar el Teorema de los aspectos de la conducta.

c) En este momento será posible relacionar los factores ambientales y de comportamiento para, a partir de una serie de postulados, concluir en una serie de Teoremas relativos a la respuesta consciente-inconsciente, a la relación entre los patrones observados o manifiestos del comportamiento y los patrones internos y, por último, a la conflictividad de la conducta.

## **a) TENSORES AMBIENTALES**

De acuerdo con el principio de *causalidad múltiple* (HOUGHTON, 1968), el medio ambiente puede dividirse en una serie combinada de estímulos físicos y mentales  $e_p$   $l=1,2,\dots,L$ , cada uno de los cuales se expresa en dimensiones dependientes de una

función de respuesta común del auto sistema. Estos estímulos definen un espacio no euclídeo  $L$ -dimensional compuesto por la serie de puntos  $(e_1, e_2, \dots, e_L)$  que serán las coordenadas curvilíneas de un espacio de funciones ambientales generalizado, donde un único punto está representado por el vector  $\bar{e}$  al que llamamos vector ambiental. El medio ambiente es dinámico, en el sentido de que las distribuciones y pesos de los numerosos estímulos cambian con el tiempo  $\zeta$ . Así, si en el tiempo  $\zeta$  el estímulo tiene magnitudes  $(e_1, e_2, \dots, e_L)$ , mientras que en un tiempo anterior, convenientemente fijado en  $\zeta = 0$ , los valores iniciales de este mismo estímulo eran  $(E_1, E_2, \dots, E_L)$ , correspondientes al vector ambiental inicial  $\bar{E}$ , con lo que el cambio ambiental puede expresarse en términos de la transformación:

$$\bar{e} = \bar{e}(\bar{E}, \zeta) \quad (1)$$

junto con su inversa

$$\bar{E} = \bar{E}(\bar{e}, \zeta). \quad (2)$$

Las variantes no euclídeas  $E_K$  y  $e_k$  son, respectivamente, los equivalentes ambientales de las coordenadas de LAGRANGE y de EULER de la Física clásica. Para un ambiente inicial prefijado, las transformaciones (1) y (2) determinarán los estímulos como una función de tiempo, mientras que para cualquier tiempo igualmente prefijado, transforman un ambiente en otro. Como el tiempo  $\zeta = 0$  puede localizarse en cualquier punto,  $e_k$  y  $E_K$  pueden tratarse ambas como coordenadas que poseen derivadas parciales continuas respecto a sus argumentos, incluido el tiempo. Para describir la conducta en el transcurso de la vida, puede ser conveniente, en muchos casos (HOUGHTON, 1968), tomar como origen de tiempo  $\zeta = 0$  el nacimiento o incluso la concepción. La inversa de (1) existirá (WEATHERBURN, 1938); TRUESDELL y TOUPIN, 1960; ARIS, 1962; ERINGEN, 1962), por lo menos, en las vecindades infinitesimales de un punto ambiental  $p(\bar{e})$ , si el jacobino de la transformación  $J$  no es idéntica a cero, es decir:

$$J = |\partial e_k / \partial E_K| \neq 0$$

Esta condición expresa el requerimiento de que las coordenadas ambientales  $(e_1, e_2, \dots, e_L)$ , deben ser independientes entre sí, al igual que sus valores iniciales  $(E_1, E_2, \dots, E_L)$ . El criterio (3) es la traducción matemática del canon conductista de que un medio ambiente puede ser, en última instancia, disecado en estímulos que pueden considerarse independientes entre sí.

La cuestión de si un medio ambiente se expande o contrae puede determinarse por el jacobino de la transformación (3), ya que el cambio de volumen ambiental  $dV(\zeta)$  en el tiempo  $\zeta$  está relacionado con el inicial ( $dV(0)$ ) por:

$$dV(\zeta) = JdV(0) \quad (4)$$

$J = 1$  señala la constancia del volumen ambiental total. La expansión corresponde a  $J > 1$ , y la contracción a  $J < 1$ . Desde un punto de vista tensorial, las coordenadas con subíndice  $e_k$  y  $E_K$  pueden ser tratadas como recíprocas de las coordenadas asociadas con exponentes  $e^k$  y  $E^K$ , de tal forma, que ambos grupos estén relacionados con los vectores de posición ambiental infinitesimal  $dp$  y  $dP$  mediante:

$$d\bar{p} = (\partial\bar{p}/\partial e^k) de^k = \bar{g}_k de^k = \bar{g}^k de_k, \quad (5)$$

$$d\bar{P} = (\partial\bar{P}/\partial E^K) dE^K = \bar{G}_K dE^K = \bar{G}^K dE_K. \quad (6)$$

Los índices repetidos diagonalmente indican sumación sobre el rango de las coordenadas ambientales, en este caso 1, 2, ..., L.  $\bar{g}_k(\bar{e})$  y  $\bar{g}^k(\bar{e})$  son los vectores de base y de base recíproca correspondiente a las coordenadas  $e^k$  y  $e_k$ , estando los vectores ambientales de base  $\bar{G}_K(\bar{E})$  y  $\bar{G}^K(\bar{E})$  relacionados de forma similar con  $E^K$  y  $E_K$ . Las distancias  $d\bar{p}$  y  $d\bar{P}$  entre dos puntos cercanos en el ambiente inicial son, entonces (ERINGEN, 1962):

$$d\bar{p}^2 = d\bar{p} \cdot d\bar{p} = \bar{g}_k \cdot \bar{g}^l de^k de^l = g_{kl} de^k de^l = g^{kl} \bar{g}^l de_k de_l = g^{kl} de_k de_l \quad (7)$$

$$d\bar{P}^2 = d\bar{P} \cdot d\bar{P} = \bar{G}_K \cdot \bar{G}^L dE^K dE^L = G_{KL} dE^K dE^L = \bar{G}^K \cdot \bar{G}^L dE_K dE_L = G^{KL} dE_K dE_L \quad (8)$$

Las métricas ambientales  $g_{kl}$ ,  $g^{kl}$ ,  $G_{KL}$ ,  $G^{KL}$  y los vectores ambientales  $\bar{g}_k$ ,  $\bar{g}^k$ ,  $\bar{G}_K$ ,  $\bar{G}^K$ , satisfacen así las relaciones siguientes:

$$g_{kl} = \bar{g}_k \cdot \bar{g}_l = g_{lk}, g^{kl} = g^k \cdot g^l = g^{lk}, G_{KL} = \bar{G}_K \cdot \bar{G}_L = G_{LK}, G^{KL} = \bar{G}^K \cdot \bar{G}^L = G^{LK} \quad (9)$$

$$\bar{g}^k \cdot \bar{g}_l = \delta^{kl}, \bar{G}^K \cdot \bar{G}_L = \delta^{KL}, g_{kl} g^{ml} = \delta_k^m, G_{KL} G^{LM} = \delta_K^M \quad (10)$$

$$\bar{g}^k = g^{kl} \bar{g}_l, \bar{G}^K = G^{KL} \bar{G}_L \quad (11)$$

$$de_k = g_{kl} de^l, de^l = g^{lk} de_k, dE_K = G_{KL} dE^L, dE^L = G^{LK} dE_K \quad (12)$$

La relación (9) indica la simetría del tensor métrico ambiental, relacionándose la métrica ambiental y sus formas recíprocas mediante condiciones de ortonormalidad (10), en donde  $kl$  es una delta de KRONECKER. Las operaciones de subir y bajar índices se ilustran en (11) y (12).

Si se deseara comparar el medio ambiente actual con un ambiente inicial, ambos expresados en la misma base -tal como la influencia de las condiciones atmosféricas pasadas y presentes sobre una población-. Una comparación de las medidas meteorológicas presentes y pasadas en la misma escala constituiría una comparación ambiental pura. Sin embargo, no es exactamente igual si aceptamos las impresiones de una persona sobre tales condiciones, ya que éstas se ven matizadas por reacciones de comportamiento de comparación que incluyen influencias distorsionadoras de la experiencia acumulada y del peso histórico. Matemáticamente, comparar ambientes requiere trasladar la situación presente  $\bar{p}(\bar{e})$  al punto original  $\bar{P}(\bar{E})$ , o viceversa. Así, si  $p^K$  son los componentes de  $\bar{p}$  en las coordenadas  $E^K$ , entonces:

$$\bar{p} = \bar{G}_K p^K = \bar{g}_k p^k \quad (13)$$

El producto escalar de (13) con  $\bar{G}^L$  o  $\bar{g}^l$ , teniendo en cuenta las relaciones de ortonormalidad (10), resulta en:

$$p^K = \bar{G}^K \cdot \bar{g}_k p^k = g^K_{kp} p^k \quad (14)$$

$$p^k = \bar{g}^k \cdot \bar{G}_K p^K = g^k_{Kp} p^K \quad (15)$$

Las matrices de cambio de base  $g^K_k(\bar{E}, \bar{e})$  y  $g^k_K(\bar{E}, \bar{e})$  son tensores mixtos de segundo orden que pueden utilizarse como operadores que relacionan los componentes de un tensor en dos ambientes espacio-temporales distintos. Las propiedades tensoriales de estas matrices de cambio de base son (MICHAL, 1947; TOUPIN, 1956):

$$g^K_k = \bar{G}^K \cdot \bar{g}_k = g^K_{kp} p^k, \quad g^k_K = \bar{g}^k \cdot \bar{G}_K = g^k_{Kp} p^K \quad (16)$$

$$g^K_k g^l_k = \bar{g}^l_k, \quad g^K_k g^k_L = \bar{g}^K_L \quad (17)$$

$$de^K = g^K_k de^k, \quad de^k = g^k_K de^K \quad (18)$$

Las matrices definidas en (16) tienen las propiedades de ortonormalidad dadas por (17). Las expresiones (18) muestran como las coordenadas ambientales pueden ser transformadas por comparación, sobre la misma base.  $g^K_k$  y  $g^k_K$  pueden utilizarse para comparar los componentes de cualquier tensor contravariante. Para comparar tensores covariantes, se pueden definir matrices de cambio de base de la forma  $g^{Kk}$  y  $g_{Kk}$  de manera análoga a (13) - (18).

Junto al aumento o disminución en la intensidad de diferentes estímulos, estos se distribuyen de forma no homogénea en las distintas regiones del espacio de funciones ambientales, a la vez que se verifican fenómenos de rotación entre estímulos independientes. Medidas de tales fenómenos, como el cambio y desplazamiento ambiental, así como la intensificación o debilitación de múltiples estímulos y la rotación de patrones de estímulos, pueden definirse de forma que sean análogas a los tensores correspondientes en las ciencias físicas, pero usando espacios ambientales en lugar de espacios geométricos (MORSE y FESHBACH, 1953; SCHOUTEN, 1954; ERINGEN, 1962; BRILLOUIN, 1964; TRUESDELL, 1965).

Con respecto a los fenómenos ambientales, quizá las dos medidas más importantes de éstos sean la *derivada covariante* y la *derivada parcial*; por ejemplo, si  $\bar{S}$  es un vector que describe algún aspecto de la conducta, entonces las definiciones tensoriales de las derivadas covariante y parcial de esta función son, respectivamente:

$$S_{m;k} \equiv (\partial S_m / \partial e^k) - \Gamma^l_{mk} e_l \quad (19)$$

$$\partial \bar{S} / \partial e^k = S_{m;k} g^m \quad (20)$$

El punto y coma se utiliza para especificar la diferenciación covariante y  $\Gamma_{mk}$  denota

un símbolo de CHRISTOFFEL de segunda especie, definido por:

$$\Gamma_{mk}^l = \Gamma_{km}^l = 1/2 g^{ln} (\partial g_{kl} / \partial e^m) + (\partial g_{lm} / \partial e^k) - (\partial g_{km} / \partial e^l) \quad (21)$$

Todos los índices recorren enteramente el espacio riemanniano 1, 2, ...,  $L$ . De todos modos, se puede obtener una gran simplificación restringiendo nuestras consideraciones a unos pocos estímulos dominantes.

Las derivadas covariante y parcial son idénticas sólo para toda función de respuesta escalar, o para ambientes extremadamente simples, en los que todos los  $\Gamma_{mk}^l$  son igual a cero. Cuando aumenta la desviación respecto al cero, aumentan la dimensionalidad y la curvatura del espacio de funciones ambientales, con lo que los parámetros que caracterizan la complejidad ambiental local son la dimensionalidad y la curvatura. La dimensión del espacio ambiental de organismos unicelulares será pequeña y limitada a los estímulos físicos y simples, tales como temperatura, alimento y luz. En el otro extremo, la dimensión de los ambientes de los mamíferos puede ser muy alta, especialmente para el hombre. Es un atributo de la compacidad y universalidad de la notación tensorial el que todas las expresiones deducidas sean válidas para espacios ambientales de RIEMANN de cualquier dimensión; es decir, todos los órdenes de complejidad de los organismos están incluidos en el análisis. De todos modos, podría ser necesario, en última instancia, introducir espacios de HILBERT de dimensión infinita, dependiendo del grado con el que las variables pueden ser discriminadas. La evidencia espermental psicofísica y psicológica (MOSTOFISKY, 1965; FECHNER, 1966) indica que la capacidad de discriminación entre estímulos relacionados es limitada; por ello, un espacio ambiental riemanniano discreto parece el más apropiado, tanto teórica como experimentalmente. Marcadas curvaturas locales de los espacios ambientales pueden crear dificultades para interpolar o extrapolar estímulos y respuestas, excepto sobre regiones limitadas del espacio y del tiempo. La curvatura puede también facilitar la comprensión o expansión de puntos en el espacio ambiental. Una medida de la curvatura es el tensor de RIEMANN-CHRISTOFFEL de cuarto orden,  $R_{ijkl}$ , definido por:

$$R_{ijkl} = g_{im} R^m_{jkl} = g_{im} (\Gamma_{ik,j}^m - \Gamma_{ik,j}^m + \Gamma_{ik}^q \Gamma_{qj}^p - \Gamma_{ij}^q \Gamma_{qk}^m), \quad (22)$$

donde  $R^m_{jkl}$  es un tensor de RIEMANN-CHRITOFFEL. En espacios de dimensión  $L$  hay  $L^2(L^2-1) / 12$  componentes de  $R_{ijkl}$  así, la curvatura debe aumentar como lo hace la dimensión, eventualmente de forma proporcional a  $L^4$ . De todos modos, la magnitud de la curvatura dependerá de los valores de  $R_{ijkl}$ . Otra medida conveniente de la curvatura es el tensor de RICCI-EINSTEIN,  $R_{jk}$  de segundo orden, resultado de la contracción de  $R^m_{jkm}$  de la ecuación (22), respecto a los índices  $l$  y  $m$ , haciendo  $l = m = j$  cuando  $R_{jk} = R^m_{jkm}$ . La curvatura escalar, o invariante de curvatura, es entonces  $R = g^{jk} R_{jk}$ , con lo que la curvatura gaussiana,  $K$ , se relaciona mediante la igualdad  $R = KL (L - 1)$ . Los espacios euclídeos se denominan espacios planos, ya que el tensor de curvatura es idéntico a cero.

En ambientes dinámicos, es necesario medir no sólo los cambios, sino también

proporciones de cambio. Para determinar las proporciones temporales del cambio de un campo tensorial, la derivada más útil es aquella que se toma relativa a un punto en movimiento junto con el ambiente. A esta derivada del movimiento ambiental la llamaremos *derivada ambiental*. La derivada ambiental es la forma ambiental multidimensional de la equivalente de la derivada tridimensional de la Física de medios continuos denominada individual o substancial (ARIS, 1962; ERINGEN, 1962), material o stokesiana.

Tal como indicamos al introducir la teoría de tensores en el proceso de comprensión biomédica, estamos ahora en condiciones de proponer una serie de definiciones básicas que nos permitirán proponer una serie de teoremas que conformen la hipótesis del trabajo.

**DEFINICION 1.** La derivada ambiental de un tensor ambiental es la suma de su derivada parcial respecto al tiempo y su derivada intrínseca.

La derivada ambiental  $D/D\zeta$  de un tensor de respuesta de un auto-sistema general  $S_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu}$ , será:

$$S_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} \equiv DS_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} / D\zeta \equiv \partial S_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} / \partial\zeta + \vartheta S_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} / \vartheta\zeta = \partial S_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} / \partial\zeta + S_{bd\dots n;p}^{\alpha\gamma\dots\mu} v^p \quad (23)$$

Donde  $v^k \equiv \dot{e}^k = de^k / d\zeta$ . La derivada parcial respecto al tiempo se toma manteniendo  $e$  constante, mientras que la derivada intrínseca

$$\vartheta S_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} / \vartheta\zeta \equiv S_{bd\dots n;p}^{\alpha\gamma\dots\mu} \dot{e}^p \quad (23a)$$

acepta  $\zeta$  constante. La derivada ambiental obedece a las mismas reglas de la diferenciación ordinaria en cuanto a la suma y producto de tensores. Como más tarde discutiremos  $S_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu}$  será lo bastante general como para incluir todas las posibles respuestas que pueda realizar un organismo, siendo su forma tensorial:

$$\bar{S} = S_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} g_\alpha g^b g_\gamma g^d \dots g_\mu g^n \quad (24)$$

Los componentes de la derivada total respecto al tiempo del *tensor de respuestas*  $S$ , con  $\bar{E}$  constante, se calculan mediante la derivada ambiental de  $S_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu}$ , de la forma:

$$d\bar{S} / d\zeta = ( DS_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} / D\zeta ) g_\alpha g^b g_\gamma g^d \dots g_\mu g^n \quad (25)$$

Para obtener (25) de (24), debe aceptarse que las derivadas ambientales de las métricas ambientales y de los vectores ambientales son cero (ERINGEN, 1962)

$$Dg^k / D\zeta = Dg_k / D\zeta = Dg_{kl} / D\zeta = Dg^{kl} / D\zeta = 0 \quad (26)$$

así como el Teorema de RICCI, por el cual  $g_{ij;l} = g^{ij};l = 0$ , y de la ausencia de cualquier dependencia temporal de los tensores y vectores métricos.

Si el tensor de respuesta es un tensor de rango cero o escalar, la derivada total de (25) se deduce de sus derivadas parciales (HOUGHTON, 1968):

$$dS / d\zeta = DS / D\zeta = ( \partial S / \partial \zeta ) + S_{,k} v^k \quad (27)$$

La derivada ambiental puede ahora utilizarse para definir magnitudes de la magnitud del cambio ambiental.

**DEFINICION 2.** La *velocidad ambiental*  $\bar{v}$ , es la proporción temporal total del cambio de un punto ambiental:

$$\bar{v}(\bar{e}, \zeta) = d\bar{p} / d\zeta = d\bar{x} / d\zeta + v^k \equiv \dot{e}^k \equiv de^k / d\zeta \equiv De^k / D\zeta \equiv \partial e^k / \partial \zeta \quad (28)$$

La igualdad de las relaciones para  $\bar{p}$  y  $\bar{x}$  es consecuencia de que  $\bar{x} = \bar{p} - \bar{P}$  si  $\bar{E}$  es constante. Sólo en el caso específico de  $e^k$  la derivada parcial respecto al tiempo y la derivada ambiental se unifican para el resto de variables dependientes.

$$\partial / \partial \zeta \neq d/d\zeta \text{ y } \partial/\partial \zeta \neq D / D\zeta.$$

**DEFINICION 3.** La *aceleración ambiental*  $\bar{a}$  es la proporción temporal total del cambio del vector de velocidad ambiental:

$$\bar{a}(\bar{e}, \zeta) \equiv d\bar{v} / d\zeta + a^k \equiv Dv^k / D\zeta \equiv ( \partial v^k / \partial \zeta ) + v^k_{;l} v^l \quad (29)$$

La igualdad  $a^k \equiv Dv^k/D\zeta$  se obtiene aplicando (25) para el caso de un tensor de rango uno o un vector. Para ambientes débilmente acelerados  $\bar{a}$  será pequeño y su efecto sobre  $\bar{S}$  puede despreciarse (HOUGHTON, 1968). Sin embargo, existen indicadores de la tendencia del ambiente tecnológico moderno a alcanzar fuertes aceleraciones; por ello, evaluaciones psicométricas muy refinadas de la conducta humana pueden requerir la inclusión de  $\bar{a}$  como variable independiente.

## b) TENSORES DE CONDUCTA

Descritos los diferentes factores de cambio y complejidad ambientales, deben desarrollarse los factores correspondientes a las respuestas, a fin de que puedan utilizarse conjuntamente con los ambientes multidimensionales. En el tratamiento de interacciones sociales e individuales, se ha probado la utilidad de medir respuestas en términos de funciones escalares, respecto a las que cualquier conducta es dimensionalizada. La *función de satisfacción* usada por RASHEVSKY (1947), RAPOPORT (1947) y HOUGHTON (1967) para describir interacciones sociales, así como la función de respuesta de un auto-sistema general, utilizada por HOUGHTON (1968), son ejemplos

de medidas escalares. En el contexto de sistemas físicos, tales funciones escalares de la conducta, serían análogas al compromiso de interpretar todos los cambios físicos y químicos en términos de una función escalar tal como la entalpía, la energía libre, etc.

En la era precuantitativa de las ciencias fisicoquímicas, medidas tales como temperatura, longitud y color eran el único recurso para estudiar los cambios de la materia. La utilización de escalares en tales métodos generales puede conducir a simplificaciones en las ecuaciones diferenciales o integrales que descubren los cambios dinámicos o irreversibles de sistemas tanto físicos como de la conducta. La validez de tal cuantificación de estímulos diferentes ha sido presentada por STEVENS (1966), en el campo de la reacción de organismos superiores a diferentes estímulos. Aún así, hay muchos aspectos no escalares o direccionales, tanto en las interacciones físicas como en las de la conducta.

Desafortunadamente, la incorporación de influencias direccionales en las respuestas físicas y de conducta aumenta los efectos de la dimensión, la curvatura y la no linealidad. Mientras que las ecuaciones y conceptos escalares de la Física han sido ampliamente aplicados, las correspondientes ecuaciones vectoriales y tensoriales sólo han sido resueltas por métodos aproximados, dado su carácter dimensional y no lineal. Para un espacio de dimensión  $L$  habrá sólo una ecuación para un escalar, pero las interacciones dimensionales presentes en dicha ecuación implican sumas de  $L$  términos. Una ecuación vectorial requerirá la solución de un sistema de  $L$  ecuaciones, conteniendo cada una un mínimo de  $L$  términos para cada interacción dimensional, es decir, una magnitud de su complejidad vendría dada por  $L^2$ . Para un tensor de rango u orden  $N$  habrá  $L^N$  ecuaciones simultáneas, cada una con interacciones que implican  $L$  términos, de modo que su complejidad sería del orden  $L^{N+1}$ . Para ilustrar la magnitud del problema, estimaciones psicofísicas han indicado (CHAPANIS, 1965) que los humanos podríamos diferenciar visualmente cerca de  $7 \times 10^6$  colores de forma comparativa. Si las respuestas comparativas a los colores implican tensores de tercer orden, entonces el número de términos a considerar en un análisis general sería del orden de  $(7 \times 10^6)^4 - 10^{27}$ . Mientras que  $7 \times 10^6$  es una estimación del número total de colores que se pueden diferenciar comparativamente, el número total de colores que un hombre puede distinguir de forma absoluta es, sólo, cerca de 12, un número relativamente muy pequeño. Aún así, 12 colores implican un tensor de respuesta de tercer orden que requiere considerar más de 10.000 términos matemáticos. Ya que el número de unidades de memoria de un ordenador digital es normalmente del orden de  $10^4$  ó  $10^5$ , la utilidad de los ordenadores disminuye rápidamente al aumentar la dimensión. Sin embargo, independientemente de tal complejidad, la notación tensorial es lo bastante compacta como para representar estas interacciones multidimensionales de una forma universal, a pesar de que las soluciones detalladas de las correspondientes ecuaciones tensoriales está muy por encima de nuestras posibilidades en la actualidad.

Un concepto útil es el de *tensor universal* de respuesta de *ésimo* orden, que se construye de forma suficientemente general para describir todos los posibles aspectos de la conducta, incluyendo las respuestas de carácter escalar (RASHEVSKY, 1947; RAPOPORT, 1947; HOUGHTON, 1967) por la simple reducción a cero del rango del



tensor. En la expresión (24) el tensor de respuesta fue definido en términos de componentes mixtos  $S_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu}$ . De todos modos, los tensores covariantes o contravariantes pueden obtenerse incrementando o disminuyendo los índices apropiados, con la ayuda del tensor métrico ambiental:

$$\begin{aligned} S_{abcd\dots n} &= S_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} g_{\alpha\gamma} g_{c\mu}, \\ S^{\alpha\beta\gamma\theta\dots\pi} &= S_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} g^{b\beta} g^{d\theta} \dots g^{n\pi}. \end{aligned} \quad (30)$$

El efecto de diferentes estímulos ambientales en la respuesta de un organismo, será una medida de su capacidad de respuesta o de reacción.

**DEFINICION 4.** La *reactividad*  $R_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu}$  es la derivada covariante del tensor de respuesta:

$$R_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu} \equiv S_{bd\dots n;p}^{\alpha\gamma\dots\mu} \quad (31)$$

Conceptualmente, la reacción es una medida del cambio en la respuesta por unidad de incremento en la dirección del  $p$ -ésimo estímulo ambiental. La reactividad es un tensor de rango una unidad mayor que el tensor de respuesta. La naturaleza de la reactividad puede aclararse considerando el caso de una respuesta vectorial, donde la reactividad será un tensor de segundo orden:

$$R_{kl} \equiv S_{k;l} \quad (32)$$

Cuando  $l = k$ , la reactividad puede denominarse primaria, al estar el estímulo y la respuesta sobre la misma coordenada. Respuestas dirigidas a cambios en la intensidad del sonido de una frecuencia determinada, serían un ejemplo de conducta primaria. Para  $l \neq k$  la reactividad puede denominarse secundaria, ya que el estímulo y la respuesta se encuentran a lo largo de coordenadas diferentes. Un color interreaccionará con el color de fondo, mientras que las ideas y conceptos presentados en el contexto de un grupo de estímulos pueden aparecer completamente diferentes en relación a otro conjunto de estímulos. El proceso conocido como *lavado* de cerebro se basa en procesos de reacciones cruzadas o secundarias.

La ecuación (23) muestra que las reacciones y las reacciones cruzadas tendrán lugar en relación a un cambio de estímulo ambiental mediante términos de tipo  $S_{bd\dots n;p}^{\alpha\gamma\dots\mu} v^p$  que representan la contribución intrínseca a la respuesta total  $DS_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu}/D\xi$  producida por los mecanismos de defensa del organismo. Por *defensa* entendemos una reacción que acontece en yuxtaposición con un cambio ambiental. El tensor de defensa  $D_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu}$  es, por tanto, la derivada intrínseca del tensor de respuesta:

$$D_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} \equiv \partial S_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} / \partial \xi \equiv S_{bd\dots n;p}^{\alpha\gamma\dots\mu} v^p \equiv R_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu}. \quad (33)$$

Además de las reacciones de defensa directa ante cambios ambientales, hay también ajustes indirectos de la conducta que causan desviaciones de las condiciones de equilibrio del organismo, como una función del tiempo. Estas desviaciones se denominan *adaptaciones*.

**DEFINICION 5.** La *adaptabilidad*  $A_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu}$  es la derivada parcial respecto al tiempo del tensor de respuesta:

$$A_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} = \partial S_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} / \partial \xi \quad (34)$$

Dado que el rango de un tensor mide su complejidad, la adaptabilidad es de un orden más bajo que la reactividad, pero del mismo orden de complejidad que la defensa. De acuerdo con las definiciones (33) y (34), la tasa de respuesta global ambiental  $S_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} = DS_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} / D\xi$  constará de contribuciones superpuestas de adaptación y defensa:

$$S_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} = A_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} + D_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} \quad (35)$$

Así, la respuesta del auto-sistema estará compuesta de reacciones defensivas concentradas sobre un punto de respuesta determinado por la adaptabilidad.

La sensibilidad de un organismo para reaccionar frente a estímulos ambientales es una medida de la capacidad de defensa. En el hombre, dicha sensibilidad parece decrecer al avanzar la edad, pero, por otro lado, existe pérdida, debida a saturación por el estímulo.

**DEFINICION 6.** La *sensibilidad*  $\Sigma_{bd\dots npq}^{\alpha\gamma\dots\mu}$  es la derivada covariante de la reactividad.

$$\Sigma_{bd\dots npq}^{\alpha\gamma\dots\mu} \equiv R_{bd\dots np;q}^{\alpha\gamma\dots\mu} \equiv S_{bd\dots n;pq}^{\alpha\gamma\dots\mu} \quad (36)$$

La sensibilidad mide el cambio de la reactividad en relación al cambio de estímulo y es igual a la derivada segunda covariante del tensor de respuesta. Sólo en el caso de una función de respuesta escalar, o para espacios ambientales euclídeos, el orden de derivación covariante es indiferente y la sensibilidad es simétrica respecto a los dos índices de derivación covariante. En los otros casos, la diferencia entre  $S_{bd\dots n;pq}^{\alpha\gamma\dots\mu}$  y  $S_{bd\dots n;qp}^{\alpha\gamma\dots\mu}$  dependerá del tensor de RIEMANN-CHRISTOFFEL  $R_{ijkl}^m$  y, por tanto, de la curvatura y la dimensión del espacio ambiental. Por ejemplo, si la función de respuesta considerada toma la forma de un tensor covariante de rango uno, un vector  $S_k$ , entonces tendremos (WEATHERBURN, 1938):

$$S_{k;pq} - S_{k;qp} = R_{kpq}^{\alpha} S_{\alpha} \quad (37)$$

La curvatura y la dimensión del espacio ambiental pueden tener una profunda influencia distorsionadora sobre la simetría de la sensibilidad de reacción con respecto a dos estímulos ambientales.

Las definiciones propuestas, tal como indicamos, permiten la construcción de Teoremas que soporten la hipótesis seguida.

**TEOREMA 1.** Dos condiciones suficientes para que la sensibilidad de respuesta sea simétrica  $R_{bd\dots np;q}^{\alpha\gamma\dots\mu} = R_{bd\dots nq;p}^{\alpha\gamma\dots\mu}$  son que el espacio ambiental sea euclídeo, y que la función de respuesta sea escalar.

Si la función de respuesta es de carácter vectorial, entonces, por analogía con los sistemas físicos (ERINGEN, 1962), podemos establecer una medida de la tensión conductorial a través del tensor:

$$\sigma_{kl} \equiv S_{k;l} + S_{l;k} \quad (38)$$

Existen componentes de tensión similares para respuestas de conducta más complicadas, de rango tensorial superior. Hay innumerables situaciones para las que tensores de conducta del tipo (38) servirían como medidas del *conflicto consciente-inconsciente*. En el caso de una respuesta vectorial, la extensión de estos cambios angulares podría medirse mediante un tensor de rotación  $p_{kl}$  análogo al de rotación mecánica (ERINGEN, 1962), pero definido en términos de respuesta:

$$p_{kl} \equiv S_{k;l} - S_{l;k} \quad (39)$$

Las relaciones de distorsión de la conducta pueden encontrarse, entonces, tomando la derivada ambiental de las ecuaciones (38) y (39):

$$\sigma_{kl} \equiv D\sigma_{kl}/D\zeta, \dot{p}_{kl} \equiv Dp_{kl}/D\zeta \quad (40)$$

Medidas más refinadas de la conducta pueden obtenerse considerando la forma más universal del tensor de respuesta, construida a partir de los axiomas de causalidad múltiple, desarrollo, influencia genética e influencia histórica (HOUGHTON, 1968):

$$\bar{S} = \bar{S}(\zeta, \bar{e}, \bar{v}, G, H). \quad (41)$$

La forma funcional (41) difiere de la introducida anteriormente por HOUGHTON (1968) por la mayor generalidad que proporciona el uso de formas tensoriales universales. Las respuestas escalares son simplemente un caso especial correspondiente a un tensor de respuesta de rango cero. El *tensor genético*  $G$  computa la conducta instintiva heredada, mientras que el *tensor histórico*  $H$  computa la conducta basada en las respuestas actuales, siendo ambos funciones del tiempo, de los estímulos ambientales y de la velocidad ambiental:

$$G = G(\zeta, \bar{e}, \bar{v}), H = H(\zeta, \bar{e}, \bar{v}). \quad (42)$$

El tensor histórico  $H$  incluye los efectos integrados de todos los estímulos ambien-

tales, desde el pasado hasta el presente. La ausencia de cualquier dependencia con la aceleración ambiental de  $\bar{S}$ ,  $\bar{G}$  y  $\bar{H}$  hace pensar que los ambientes están débilmente acelerados. El tratamiento de sociedades fuertemente aceleradas, permitiendo una dependencia de  $\bar{a}$  con  $\bar{S}$ , exigiría, simplemente, aumentar la complejidad del análisis sin perder la generalidad. La conformidad de un organismo con su ambiente puede ser medida mediante el cálculo del cambio de  $\bar{S}$  respecto a cambios de velocidades  $v^k$ . Con este fin, introducimos el siguiente espacio de velocidades ambientales:

$$\bar{v} = \bar{v}(\bar{V}, \zeta), \quad \bar{V} = \bar{V}(\bar{v}, \zeta). \quad (43)$$

El valor  $\bar{v}$  en  $\zeta = 0$  es  $\bar{V}$ , al igual que en las transformaciones de vectores ambientales (1) y (2), que estaban, en realidad, relacionados con (43) a través de las ecuaciones auxiliares de LAGRANGE (28). Así, por analogía con los tensores métricos ambientales  $g_{ij} = \bar{g}_i \cdot \bar{g}_j$  podemos generar la métrica de las velocidades ambientales  $f_{ij} = \bar{f}_i \cdot \bar{f}_j$ , tal que  $\bar{v} = \bar{f}_k v^k$  siendo  $v^k$  las coordenadas de un espacio de velocidades riemannianas con una base local de vectores  $\bar{f}_k$ . Los símbolos de CHRISTOFFEL, derivadas covariantes, derivadas intrínsecas, etc., son posibles, de esta forma, en el espacio de velocidades. La conformidad es entonces  $\partial \bar{S} / \partial v^p = S_{bd\dots np}^{\alpha y \dots \mu} \bar{f}_\alpha \bar{f}^b \bar{f}_y \bar{f}^d \dots \bar{f}_\mu \bar{f}^n$  en donde la derivada covariante se toma en el espacio de velocidades manteniendo la constante  $\zeta$ ,  $\bar{e}$ ,  $\bar{G}$  y  $\bar{H}$ .

**DEFINICION 7.** La conformidad  $\Omega_{bd\dots np}^{\alpha y \dots \mu}$  es la derivada covariante del tensor de respuesta, respecto de las coordenadas de la velocidad en el espacio de velocidades ambientales.

$$\Omega_{bd\dots np}^{\alpha y \dots \mu} \equiv S_{bd\dots np}^{\alpha y \dots \mu} \equiv S_{bd\dots np}^{\alpha y \dots \mu} |_{\text{espacio-v}} \quad (44)$$

Para un vector de respuesta, la conformidad  $\Omega_{kl} \equiv S_{k;l} |_{\text{espacio-v}}$  sería primaria cuando  $l = k$  y secundaria en los otros casos ( $l \neq k$ ). Como ejemplo de la importancia de la conformidad, MITTELSTAEDT (1962) ha demostrado experimentalmente que las respuestas optomotoras de un insecto son función de su velocidad, así como de su posición en el espacio.

Para ilustrar el alcance y carácter de las respuestas dominadas por el instinto, usaremos un tensor genético de orden unidad, o vector  $\bar{G}$  con componentes  $\bar{G}^k$  en un espacio genético provisto de su propia métrica, vectores de base, etc., construido de la misma forma que en los casos del vector velocidad ambiental  $\bar{v}$  y el vector ambiental  $\bar{e}$ . El grado del carácter instintivo que exhibe un organismo respecto al  $p$ -ésimo estímulo ambiental, viene determinado por el grado de influencia de  $\bar{G}^k$  sobre  $\bar{S}$ . Denominaremos a este carácter, instintividad.

**DEFINICION 8.** La instintividad  $\Theta_{bd\dots np}^{\alpha y \dots \mu}$  es la derivada covariante del tensor de respuesta respecto a las coordenadas genéticas del espacio de funciones genéticas:

$$\Theta_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu} \equiv S_{bd\dots n;p}^{\alpha\gamma\dots\mu} | \text{espacio-G} \quad (45)$$

La expresión (45), incluyendo los pases de estímulos cruzados, se hace más clara en el caso de un vector de respuesta, para el cual la instintividad  $\Theta_{kl} = S_{k;l} | \text{espacio-G}$  será primaria para  $l = k$  y secundaria para  $l \neq k$ . En estudios etológicos y psicoanalíticos el grado de instintividad es un aspecto importante de la conducta. El desajuste del instinto correspondería a un alto cruzamiento de variables secundarias asemejándose al estímulo instintivo primario.

Otro aspecto de la conducta que tiene importancia social es su carácter sugestible. En el caso del hombre, el pasado histórico ha sido con frecuencia de una naturaleza tal, como para volver al autosistema altamente sugestionable a estímulos futuros de cierta clase. Para idear una medida de esta característica, consideremos un tensor histórico de rango uno, o vector  $H$  de coordenadas  $H^k$  y con un tensor métrico asociado, igual que en los casos de  $\bar{e}$ ,  $\bar{v}$  y  $G$ .

**DEFINICION 9.** El carácter de ser *sugestionable*  $\Xi_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu}$  es la derivada covariante del tensor de respuesta respecto a las coordenadas históricas del espacio de funciones históricas:

$$\Xi_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu} \equiv S_{bd\dots n;p}^{\alpha\gamma\dots\mu} | \text{espacio-H} \quad (46)$$

Los diferentes tipos de sugestión, primaria y secundaria, surgen dependiendo de si el índice  $p$  es el igual o diferente de los otros índices. La psicoterapia (CARROLL, 1966; CARROLL y HOUGHTON, 1968) nos indica que la capacidad de sugestión de los pacientes aumenta en momentos de ansiedad o crisis, y algunos psiquiatras utilizan estos períodos como ejes para activar las alteraciones deseadas en la personalidad.

Observemos ahora que la reactividad, la conformidad, la instintividad y la capacidad de ser sugestionable pueden relacionarse entre sí mediante las transformaciones de coordenadas:

$$\sqrt{k} = \sqrt{k}(e^l, \xi), \quad k = k(e^l, \xi), \quad k(e^l, \xi). \quad (47)$$

Las relaciones entre las diferentes medidas de la conducta se expresan en el siguiente teorema:

La reactividad  $R_{B\dots v\pi}^{\alpha\dots\mu}$ , la conformidad  $\Omega_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu}$ , están relacionadas unas con otras a través de las transformaciones de coordenadas en los espacios de funciones ambientales, de velocidades ambientales, genéticas e históricas:

$$\begin{aligned} R_{B\dots v\pi}^{\alpha\dots\mu} &= \Omega_{b\dots np}^{\alpha\dots\mu} (\partial e^\alpha / \partial v^a) (\partial v^b / \partial e^B) \dots (\partial e^\mu / \partial v^m) (\partial v^n / \partial e^v) (\partial v^p / \partial e^\pi) \\ &= \Theta_{b\dots np}^{\alpha\dots\mu} (\partial e^\alpha / \partial G^a) (\partial G^b / \partial e^B) \dots (\partial e^\mu / \partial G^m) (\partial G^n / \partial e^v) (\partial G^p / \partial e^\pi) \quad (48) \\ &= \Xi_{b\dots np}^{\alpha\dots\mu} (\partial e^\alpha / \partial H^a) (\partial H^b / \partial e^B) \dots (\partial e^\mu / \partial H^m) (\partial H^n / \partial e^v) (\partial H^p / \partial e^\pi) \end{aligned}$$

Las transformaciones de coordenadas (48) derivan de las relaciones (47) y del carácter absoluto del tensor de respuesta y de sus campos asociados o tensores de conducta. El Teorema 2 proporciona una valiosa interconexión entre los diferentes aspectos de la conducta: reactivos, de conformidad, genéticos e históricos.

### c) CARACTERISTICAS DE LOS PROCESOS DE CONDUCTA

La discusión precedente ha pretendido relacionar, matemáticamente, ambientes previos y actuales, así como cuantificar las respuestas de los organismos a ambientes locales. Un principio implícito de las teorías conductuales y psicoanalíticas es que las respuestas observables externamente deben estar relacionadas con los correspondientes procesos y estructuras de comportamiento internos, no exteriorizados. Para relacionar las respuestas externas con los condicionamientos y patrones de conducta internos, se hace necesario proponer ciertos postulados fundamentales referentes a los procesos de la conducta. Mientras que estos postulados, o sus consecuencias lógicas, han sido ampliamente aceptados en su forma cualitativa, no ha sido posible aún evaluar cuantitativamente su aplicabilidad. Sin embargo, tal evaluación cuantitativa exige la traducción de los postulados sugeridos en términos matemáticos.

Estableceremos primero los cuatro postulados fundamentales, para examinar después sus consecuencias detalladamente.

**POSTULADO 1.** La derivada ambiental del tensor de respuesta  $\bar{S}$  es igual al tensor de condicionamiento  $\bar{C}$  que engloba los patrones internos de conducta del organismo.

$$D\bar{S}/D\zeta = \bar{C}, \quad (49)$$

donde:

$$\bar{C} = \bar{C}(\zeta, \bar{e}, \bar{v}) = \bar{C}(\zeta, \bar{e}, \bar{v}, G, H). \quad (50)$$

**POSTULADO 2.** El tensor de respuesta  $\bar{S}$  engloba las *respuestas consciente e inconsciente*,  $C$  y  $U$ , respectivamente:

$$\bar{S} = C + U. \quad (51)$$

**POSTULADO 3.** La derivada ambiental del tensor de *respuesta inconsciente*  $U$  es nula en todos los puntos:

$$D U / D\zeta = 0. \quad (52)$$

**POSTULADO 4.** La función de condicionamiento  $\bar{C}$  que engloba los patrones internos de comportamiento, contiene las contribuciones de los *factores de condiciona-*

miento placer-dolor  $P$ , identificación-rechazo  $J$  y agresión-sumisión  $F$ :

$$C = P + J + F. \quad (53)$$

La ecuación (49) del primer postulado expresa el axioma psicobiológico de que la tasa de respuesta externa  $D\bar{S}/D\zeta$  se mantiene por la acción de patrones internos de la función de condicionamiento  $\bar{C}$ . Además de las influencias ambientales, estos patrones internos contienen influencias del proceso de desarrollo y crecimiento del autosistema, así como de los factores genético e histórico, como muestra de la expresión (50). La relación (53) del cuarto postulado expresa que, en toda respuesta y condicionamiento, hay tres fuerzas de motivación actuando: placer-dolor, identificación rechazo y agresión-sumisión, cada una de ellas asociada a la influencia variable de diferentes clases de estímulos y respuestas. Si tomamos el signo matemático del placer, la identificación y la agresión como positivos, entonces el dolor, rechazo y la sumisión corresponderán a signos negativos, de forma que los fenómenos de motivación pueden generalizarse con sólo tres funciones tensoriales. Aún así, la conducta motivacional podría ser excesivamente compleja, dado el gran número de componentes tensoriales que constituirían las funciones de conducción  $P$ ,  $J$  y  $F$  y si hubiera tensores de órdenes superiores.

Presumiblemente, uno de los resultados del proceso evolutivo biológico ha sido incrementar el orden de los tensores necesarios para describir la conducta motivacional, aunque los condicionamientos básicos pueden ser los mismos en toda la escala evolutiva. Los experimentos de estimulación eléctrica cerebral (McGEER, 1962) han demostrado que las regiones subcorticales del cerebro que intervienen en el placer, el dolor, el amor y el miedo, están claramente localizadas y son independientes (ROUTTEMBERG, 1979, ha realizado una revisión de los sistemas de recompensa cerebrales). Las regiones corticales se dividen en grupos neuronales localizados, responsables de funciones superiores, tales como la audición, visión, actividad motora, etc. Sin embargo, se conoce poco acerca de la naturaleza de las interacciones entre las actividades de la corteza superior, que incluyen los procesos lógicos y sensoriales del hombre, y los centros emocionales más bajos, que interpretan estas actividades superiores en términos de placer, dolor, amor y miedo. Como discute HOUGHTON (1979), los condicionamientos que actúan asociados con el placer-dolor, identificación-rechazo y agresión-sumisión (miedo), seguirán principios enteramente diferentes, y el desajuste de estos principios y condicionamientos provocará las correspondientes formas de enfermedad mental, por ejemplo, psicopatía, esquizofrenia o paranoia. Las simplificaciones introducidas por el uso de funciones escalares de respuesta permite (HOUGHTON, 1979) un estudio matemático detallado del desarrollo de la personalidad basado en técnicas de programación dinámicas y variables para describir los condicionamientos. La superposición de respuestas conscientes e inconscientes del segundo postulado y la relación (51), junto con las expresiones (49) y (53), permiten una exposición general sobre la base de todos los tensores de conducta considerados.

Los tensores de conducta de la respuesta global  $\bar{S}$ , condicionamiento  $\bar{C}$ , respuesta consciente  $C$ , respuesta inconsciente  $U$ , placer-dolor  $P$ , identificación-rechazo  $J$  y

agresión-sumisión  $F$ , tienen todos el mismo rango u orden.

La lógica de esta aseveración es obvia, ya que se sigue directamente de la condición matemática de la igualdad de rango de todos los tensores incluidos en las operaciones de adición, sustracción e igualdad. En general, el orden de un tensor será una medida de su complejidad, en este caso, la complejidad de la conducta. Así, la relación de superposición (51) implica que la conducta inconsciente puede ser, como mínimo, tan compleja como la conducta consciente. Sin embargo, esta posibilidad puede ser compensada al ser despreciables los componentes del tensor de conducta inconsciente, frente a las del tensor de conducta consciente, o viceversa.

La relación (52) del tercer postulado distingue las respuestas inconscientes de las conscientes. De acuerdo con las ecuaciones diferenciales no homogéneas (49), la función de condicionamiento  $\bar{C}$  es una función continua de las conducciones internas a la respuesta externa, de relación  $DS/D\zeta$ . Al contrario, la respuesta inconsciente es la solución de la ecuación homogénea, estando completamente determinada por las condiciones inicial de  $U$  en el ambiente anterior  $\bar{E}$ . Mientras que el ambiente inicial limitará las respuestas inconscientes a ciertas localizaciones en el espacio de conducta, la naturaleza precisa de estas respuestas subsecuentes dependerá también de los estímulos ambientales locales, como muestra la definición (23) de la derivada ambiental. Así,  $D / D\zeta = 0$  es la traducción matemática de un concepto axiomático en la práctica psiquiátrica clínica, a saber, que la conducta inconsciente está dominada por las experiencias de la infancia temprana y reaparece después en una forma que es más o menos consistente con el ambiente actual.

**TEOREMA 3.** Las respuestas inconscientes  $U$  son una función tensorial  $\bar{T}$  de un ambiente anterior  $\bar{E}$  transformado a las coordenadas de ambiente presente:

$$U = \bar{T} (\bar{E}) \quad (54)$$

Para probar este Teorema, observemos que, de acuerdo con la relación (28), una coordenada de un ambiente pasado  $E^k$  en términos de una coordenada presente  $e^k$  viene dada por la integral:

$$E^k = e^k - \int_0^{\zeta} v^k d\zeta \quad (55)$$

La coordenada  $E^k$  puede ser tratada como una variable continua verificando siempre la condición inicial  $e^k = E^k$  en  $\zeta = 0$ . El origen de tiempos  $\zeta = 0$  puede ser fijado en cualquier punto conveniente de la historia del individuo. De acuerdo con el Teorema 3, la condición (52) será:

$$DU / D\zeta = (\partial U / \partial \zeta) + (\partial U / \partial e^k) v^k = 0 \quad (56)$$

Sobre la base de (54) y (55), calculamos las derivadas parciales:

$$\partial U / \partial \zeta = (\partial \bar{T} / \partial E^k) (\partial E^k / \partial \zeta) = - \partial \bar{T} / \partial E^k v^k, \quad (57)$$



$$\partial U / \partial e^k = (\partial \bar{T} / \partial E^k) (\partial E^k / \partial e^k) = \partial \bar{T} / \partial E^k \quad (58)$$

Sustituyendo (57) y (58) en (56), queda demostrado el Teorema 3, y también que  $\bar{T}(\bar{E})$  es, realmente, la forma funcional para las respuestas inconscientes. Sin embargo, los  $E^k$  son los verdaderos valores iniciales de los  $e^k$  en el sistema de coordenadas  $e^k$  que son, a su vez, las medidas de los *estímulos ambientales* presentes. Los valores de los  $E^k$  pueden obtenerse de los valores iniciales en el ambiente de la infancia,  $E^k$ , utilizando el tensor de cambio de coordenadas:

$$E^k = g_K^k E^K \quad (59)$$

Pódemos deducir que las soluciones de  $D U / D \xi = 0$  dependen de los ambientes pasados trasladados a las coordenadas del ambiente presente. En efecto, la conducta inconsciente representa experiencias pasadas que, inconscientemente, se reafirman en términos del ambiente presente, actuando en realidad como *invariantes temporales* o "constantes", y que ocultan la conducta consciente. La magnitud del invariante inconsciente, y su desviación respecto de las normas actuales de conducta relativas al par de ambientes, determinará el grado de neurosis o psicosis, como discute HOUGHTON (1969). Si el tensor de respuesta inconsciente contiene contribuciones apreciables del tensor genético  $G$ , el organismo heredará fuertes invariantes de conducta que representan las experiencias pasadas de la especie. Mientras que la presencia de tales contribuciones genéticas al inconsciente podrían aumentar la probabilidad de supervivencia en ambientes débilmente acelerados.

El mismo mecanismo inconsciente podría aumentar también la probabilidad de desajuste, o incluso de enfermedad mental, en ambiente fuertemente acelerado.

A partir de este momento, intentaremos relacionar los resultados y definiciones anteriores.

**TEOREMA 4.** Las relaciones entre las respuestas observadas y los patrones internos de conducta son:

$$D C / D \xi = P + J + F, \quad (60)$$

$$A + D = P + J + F. \quad (61)$$

La ecuación diferencial tensorial (60) se obtiene combinando (49), (51) y (53). La relación (61) se construye a partir de (60) con la ayuda de (35). El tensor de defensa correspondiente a los componentes (33) es  $D = R \cdot v$ , donde  $R$  es el tensor de reactividad de los componentes (31). En términos de reactividades y adaptabilidades de las relaciones (31)–(35), las formas que componen las reacciones consciente e inconsciente (44) y (53) serán:

$$\{ A_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} + R_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu} v^p = C_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} \} \text{ espacio-C} \quad (62)$$

$$\left\{ A_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} + R_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu} v^p = 0 \right\} \text{ espacio-}U \quad (63)$$

No habrá conflicto entre las respuestas conscientes e inconsciente cuando las adaptabilidades y reactividades en el  $C$ -espacio y el  $U$ -espacio de respuesta sean iguales:

$$A_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} | \text{ espacio-}C = A_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} | \text{ espacio-}U \quad (64)$$

$$R_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu} | \text{ espacio-}C = R_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu} | \text{ espacio-}U \quad (65)$$

Es posible, por tanto, formular un Teorema general referente al conflicto consciente-inconsciente de respuestas:

**TEOREMA 5.** Una condición suficiente para que no tenga lugar el conflicto consciente-inconsciente de respuesta es la ausencia de condicionamientos conscientes, o internos, o subconscientes.

$$C = 0. \quad (66)$$

El criterio (66) deriva de las ecuaciones (62)–(65). Este resultado es notablemente consistente con los intentos pasados y presentes de varios cultos y grupos religiosos, de minimizar el conflicto interno mediante la reducción de los condicionamientos conscientes, a través de técnicas tales como aislamiento de estímulos (i.e. simplificando estilos de vida), meditación y drogas.

A lo largo de todo el análisis precedente, se ha supuesto que los estímulos y respuestas son continuos y direccionales, de tal modo que, cualquier variación pequeña en término aleatorio o estocástico en el ambiente y la conducta, es despreciable. Aunque no es tan importante en la conducta humana, los animales inferiores parecen aprender respuestas no instintivas a través de un proceso de consumo de tiempo en intentos y errores. Es interesante que un mecanismo de tales respuestas aprendidas de forma estocástica pueda ser deducido de las ecuaciones (49) que se puede reescribir en función de los términos integrantes, con la ayuda de (23) y (25).

$$\partial S_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} / \partial \xi + R_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu} v^p = C_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} \quad (67)$$

Si tienen lugar cambios continuos y aleatorios en la respuesta, la reactividad, el ambiente y en los patrones internos, sucederá que:

$$\begin{aligned} S_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} &= [ S_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} ] + S_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu}, \\ R_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu} &= [ R_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu} ] + \dot{R}_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu} v^p = [ v^p ] + \dot{v}^p, \\ C_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} &= [ C_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} ] + \dot{C}_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu}. \end{aligned} \quad (68)$$

Los corchetes que encierran un parámetro denotan una media tomada sobre un gran número de organismos idénticos que reaccionan de forma aleatoria en ambientes aleatorios pertenecientes al mismo conjunto estadístico. La coma encima de un parámetro indica una fluctuación aleatoria con una media del conjunto igual a cero:

$$[ \overset{\cdot}{S}_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} ] = [ \overset{\cdot}{R}_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu} ] = [ \nu^p ] = [ \overset{\cdot}{C}_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} ] = 0. \quad (69)$$

Con la inserción de los parámetros fluctuantes (68) en la ecuación de conducta (67), y tomando las medidas en todos los términos, obtenemos:

$$\begin{aligned} [ \partial ( [ S_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} ] + \overset{\cdot}{S}_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} ) / \partial \xi + [ ( [ R_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu} ] + \overset{\cdot}{R}_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu} ) ( [ \nu^p ] + \nu^p ) ] \\ = [ ( [ C_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} ] + \overset{\cdot}{C}_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} ) ]. \end{aligned} \quad (70)$$

Resulta que la ecuación (70) describe una conducta media, y difiere de la ecuación (67) sobre la base de que conductas instantáneas en el término de correlación  $[ \bar{R}_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu} \nu^p ]$  provocan una interacción no lineal entre la reacción del organismo y el ambiente. La media de las fluctuaciones  $\overset{\cdot}{R}_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu} \nu^p$  es una medida de la correlación entre la reactividad y el ambiente, y en la ecuación diferencial (70), esta correlación actúa de forma equivalente a la función de condicionamiento interno  $[ C_{bd\dots n}^{\alpha\gamma\dots\mu} ]$  (patrones internos de la conducta). Para un condicionamiento dado,  $\bar{R}_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu}$  correspondería a los intentos aleatorios, y  $\nu^p$ , a la aparición o no aparición de la recompensa. El valor inicial de la función de correlación  $[ \bar{R}_{bd\dots np}^{\alpha\gamma\dots\mu} \nu^p ]$  sería cero, y entonces aumentaría lentamente su magnitud con la incidencia de intentos recompensados; de este modo, la conducta a la que sigue una compensa se convierte positivamente en otra función conductora para la respuesta deseada. Notemos que reforzador ambiental  $\nu^p$  sólo tiene un valor finito en relación al intento positivo. Así, la ecuación diferencial tensorial (70) incorpora el principio de conducta, que afirma que el comportamiento más reforzado será el que se adquiera más fácilmente.

La dimensionalización de estímulos y respuestas es una operación bien establecida en psicofísica, psicometría, industria, comercio y derecho; por ello, quizá ahora queda aplicar los mismos conceptos de medida, dentro de una estructura matemática integrada, con el fin de lograr conocer los principios universales que gobiernan la conducta de un individuo. Quizá sea interesante mencionar que el cálculo tensorial debe ser el lenguaje matemático que describa las interacciones entre ambiente y conducta, siendo HAMILTON (1978-1956) quien acuñó la palabra *tensor* para indicar la noción de tensión.

En la formulación de un modelo etiológico revisado, el comienzo de la enfermedad se asocia, generalmente, a un número de factores potenciales que incluyen la presencia de condicionantes ambientales, que son percibidos por el sujeto como tensión; interacción sobre la que inciden la capacidad de adaptación o amortiguación por el sistema,

el sustrato genético predisponente y la presencia de un agente etiológico específico. La tensión, tal como la ansiedad, es un concepto amplio y general que describe las reacciones del organismo a las demandas ambientales (RABKIN Y STRUENING, 1976). El papel de la tensión sobre la etiología de diferentes enfermedades representa un vasto campo de investigación en los últimos 30 años, representando la *Conference on Life Stress and Bodily Disease*, auspiciada por la "Asociación para la Investigación de Enfermedades Mentales y Nerviosas", el primer reconocimiento formal de dicha hipótesis de trabajo.

En general, el propósito de la investigación de los acontecimientos vitales es la demostración de la asociación temporal entre el comienzo de la enfermedad y un incremento reciente en la tensión inducida por la adaptación del individuo. El impacto de tales acontecimientos es, presumiblemente, aditivo, apareciendo como factores precipitantes que influyen en el transcurso temporal de los procesos. El programa más elaborado es el desarrollado por RAHE (1974), a partir del cual se han realizado una serie de estudios cuyos resultados positivos ratifican la teoría expuesta, tanto para patologías puramente psiquiátricas, como orgánicas (LEVINE y SCOTCH, 1970; DOHRENWEND y DOHRENWED, 1974). Por otro lado, diferentes personas desarrollan enfermedades crónicas y enfermedades psiquiátricas tras exponerse a diversos tensores, mientras que otros individuos, en las mismas condiciones, no desarrollan patología, por lo que factores característicos individuales y variables modificadoras externas deben incidir sobre las características del tensor (CAPLAN, 1974; STRUENING y GUTTENTAG, 1975).

Adelantemos que el efecto de la tensión tiene lugar sobre una estructura física que en el organismo está representada, en su máxima expresión, por el cerebro, el cual representa un sistema harto complejo en el que su propia jerarquía domina a la estructura, o, en otras palabras, la actividad cerebral superior domina los subcomportamientos. Como veremos al discutir los diferentes modelos físicos que soportan el comportamiento y funciones cerebrales, el modelo de un sistema dinámico es el más plausible y donde diferentes tensores, ambientales o subjetivos, pueden inducir fluctuaciones que desplacen el equilibrio del sistema, expresándose en patologías.

## **B. LA APLICACION DEL CONOCIMIENTO FORMAL EN EL DIAGNOSTICO CLINICO**

### **a) FORMALIZACION DE LA ENFERMEDAD**

Los últimos años se han caracterizado, en el terreno matemático, por los numerosos trabajos que intentan clarificar el significado de los términos *enfermedad* y *entidad enferma*. El ejemplo más destacado es la controversia relativa a si la denominada *enfermedad mental* debe ser así nominada (AUSBEL, 1961; SZASZ, 1961; LIVERMORE et al., 1976). Interesa, ante todo, una clarificación metodológica de la relación entre un concepto *taxonómico* (tipológico, una *entidad*) y explicaciones causales, empíricamente conjeturadas (MEEHL, 1977).

Algunos clínicos creen (bastante erróneamente en el sentir de MEEHL, 1977) que el enfoque tecnológico es incompatible con la nosología psiquiátrica y (aún más erróneamente) que la explicación de las diferentes expresiones anómalas del comportamiento en términos de entidades enfermas es algo menos que precientífico o tautológico. Resucitan la crítica a los postulados etiológicos de KOCH y sus alternativas históricas (PENN et al., 1976), a la vez que enfocan el interés primario sobre la Ecología, Economía y la Sociología. Todo ello confunde la noción de *etiología específica*, por lo que todo intento de *formalización* servirá en la comprensión de la enfermedad.

En el desarrollo de la entidad enferma, desde sus estadios más precoces, la historia de la Medicina revela un *tipo ideal* al que se aproximan la mayoría de las entidades enfermas que son, en última instancia, definidas de forma explícita por su patología y etiología. Inicialmente, un clínico presta atención a un *síndrome*, un conjunto de *signos* y *síntomas* que observa en su ejercicio práctico diario, a la vez que recoge información de la evolución y resolución (muerte o recuperación, con o sin secuelas) del proceso. Ahora bien, incluso ante un avanzado estado del conocimiento respecto a cualquiera de ellas, las entidades enfermas son, a nivel clínico de análisis, un entramado más o menos conexo –en el sentido que es imposible obtener, a partir del conjunto de signos y síntomas, una predicibilidad estadística completa–. Incluso en afecciones normalmente benignas puede, en ocasiones, suceder algo imprevisto que conduce a la muerte. Por su parte, enfermedades en principio mortales, se recuperan de manera sorprendente. La etiología específica, cuando se identifica, emergerá como el hecho definitivo de la entidad enferma que, incluso, nos permitirá hablar de trastornos o enfermedades *latentes* (subclínicas, silentes). Debemos considerar la enfermedad, por tanto, como un *concepto abierto* en el sentido de PAPP (1953, 1962a, 1962b) y CARNAP (1936, 1937). Al menos, tres tipos o grados de libertad pueden identificarse en aquellas enfermedades cuya etiología específica y patología definida no están, aún, bien estudiadas.

En el sentir de CARNAP, esta libertad deriva del hecho de que la lista de *indicadores* es una lista abierta, en la que muy rara vez existe un único indicador definitivo, y cuando tenemos localizados uno a algunos, no podemos admitir que la lista esté completa, pues el avance del conocimiento incluirá, en el futuro, nuevos indicadores. Esta extensibilidad de la lista de indicadores es la primera clase de aperturismo conceptual.

Una segunda clase de extensión, que CARNAP no considera, pero que PAPP enfatiza, es el carácter probabilístico de la relación pretendida entre un indicador y la enfermedad que está implícita o contextualmente definida por la lista de indicadores. En Medicina, esto corresponde a nuestro reconocimiento de que muy pocos signos son patognomónicos, tanto en el sentido de una prueba de inclusión (donde la presencia del signo casi afirma la presencia de la enfermedad), como en cuanto que la ausencia del signo excluye la misma. Una prueba de inclusión confirma la enfermedad; una prueba de exclusión la excluye. La validez de una prueba de inclusión se corresponde con la baja frecuencia de los llamados falsos positivos en la terminología tanto de la tecnología médica como, incluso, en la psicometría. Una potente prueba de exclusión significa que hay muy pocos falsos negativos, esto es, casos en los que el signo no se presenta, pero en los que la enfermedad existe. Una prueba de exclusión muy fiable, con una tasa de falsos negativos muy baja (la ausencia de signos *cuasi*-patognomónicos

excluye de manera efectiva la enfermedad) corresponde al concepto epidemiológico de sensibilidad; mientras que una prueba de inclusión altamente válida, con una incidencia despreciable de falsos positivos, corresponde al concepto epidemiológico de especificidad. La especificidad compensa el complemento de falsos positivos. Existen relaciones interesantes entre tales conceptos en Medicina, desde los puntos de vista epidemiológico, psicométrico y genetista de expresividad y penetración, y que luego discutiremos.

La tercera clase de apertura o *capacidad extensiva* que los superoperacionistas tienden a rechazar, aparece de clara utilidad para MEEHL (1977), tanto desde el punto de vista de la Medicina general como de la psicología o genética, en aquellas situaciones en las que la identificación patológica no está aclarada. MEEHL lo llama *Ofphan Annie's Eyes*. Supongamos la representación del sistema de factores teóricos y de entidades que subyacen en nuestras observaciones clínicas como una red o entramado diagramático, en donde las líneas del entramado corresponden a leyes causales que postulan conexiones entre diversas entidades teóricas (estados, estructuras, acontecimientos) y que suponen explicaciones de las observaciones, y los entrecruzamientos en la trama, que representan entidades teóricas que se relacionan por las leyes postuladas, son a modo de espacios vacíos o cajas negras. Incluso en un momento avanzado de nuestro conocimiento y, desde luego, en los momentos iniciales, cuando exclusivamente tenemos una cruda concepción sindrómica de la enfermedad y apenas podemos sino conjeturar sobre una patología o etiología específicas, no sabemos, no podemos hablar de la *naturaleza interna* de las entidades causales postuladas, sino, exclusivamente, de las interconexiones causales. Nuestro esfuerzo debe centrarse en reemplazar los conceptos vacíos, que se presentan como meros significados, por definiciones explícitas de su papel en el sistema teórico de explicación propuesto, lo que está implícita o contextualmente definido por el mismo entramado nomológico (CRONBACH et al., 1955). Tales definiciones explícitas no se expresan, normalmente, en el lenguaje observacional de los datos originales (clínicos), sino que se expresan en términos de las entidades teoréticas de una ciencia que ocupa niveles inferiores en la pirámide comtiana de las Ciencias. Por ejemplo, el concepto de gen está, en la actualidad, explícitamente definido en términos de la secuencia de nucleótidos que constituyen una cierta región codificada de la doble hélice de DNA. Previamente a la moderna genética molecular, el gen tenía que ser definido de manera implícita en base a hechos estadísticos de la genética de poblaciones, junto a una identificación posicional. La huérfana Ana aparecía en sus historietas con unos ojos que no eran más que dos círculos vacíos; para MEEHL, esta tercera clase de apertura no tendría más finalidad que rellenar los ojos de Ana. La pequeña tendría así la posibilidad de comprender el mundo.

Los superoperacionistas, en la tradición del positivismo clásico, hacen la objeción de que no puede hacerse una afirmación factual (sintética o empírica) acerca de una conexión causal o correlación entre los indicadores y una supuesta enfermedad que se supone los produce, a menos que la entidad postulada sea, de alguna manera, definible de manera independiente. Es cierto que no puede ligarse un significado empírico a una sentencia simple conectando únicamente dos términos, tales como *todos los cuervos son negros*, si *ser negro* es parte de la definición de la palabra *cuervo*. Pero ésta no es la situación que nos ocupa. Cuando tenemos dos o más sentencias sintéticas, cada una

de las cuales contiene un término observacional (tal como un síntoma), a la vez que comparten un término teórico de orden inferior (tal como una nueva enfermedad,  $D$ , vagamente caracterizada), podemos entonces conectar las dos sentencias, dando lugar a una tercera sentencia sintética que contiene solamente los dos términos observacionales. Cada sentencia, tomada en sí misma, es sintética, y es una afirmación factual acerca de  $D$ , a pesar del hecho que la enfermedad  $D$  no sea comprendida más allá del contexto que un factor causal subyacente, postulado, sea el causante de determinados síntomas, y de lo que se infiere una correlación estadística, esto es, su participación en el síndrome. Cuanto más rica y elaborada llegue a ser la pretendida red explicativa, más contribuirá a la definición contextual o implícita de las entidades teóricas que ocurren en ella, a pesar de que cada una de las sentencias aisladas, por separado, intenten conseguir su propia definición factual. No es semánticamente vacío decir que “la razón de que los síntomas  $s_1, s_2, s_3, \dots, s_k$  tiendan a presentarse juntos y con cierta estructuración típica, más que de manera aleatoria, es porque cada uno de tales síntomas se produce por una entidad enferma definida, que llamamos  $D$ . No conocemos mucho acerca de naturaleza interna de  $D$  (etiología o fisiología), pero lo que significa  $D$  es que si es una condición debida a un factor etiológico, si éste es específico, dará lugar al conjunto expresado de síntomas”.

A la hora de intentar una formalización de la enfermedad, deben aceptarse una serie de simplificaciones. La primera es considerar la enfermedad clínica como una entidad dicotómica: presente o ausente. Cuantificamos la probabilidad de su presencia, pero no cuantificamos su severidad ni expresamos numéricamente los pesos de los diferentes indicadores que pudieran hacer referencia al pronóstico de los diferentes componentes del síndrome clínico. Desde un punto de vista formal, es adecuado, en primer lugar, hablar de si el paciente tiene o no tiene una cierta enfermedad; y luego, desde un punto de vista clínico, indagar en los diferentes aspectos que la enfermedad presenta en un paciente determinado, a través de métodos que pueden, o no, acometer la etiología específica. Una segunda simplificación, inevitable cuando se trata de explicar un proceso real definido mediante un tratamiento formal, es aceptar una población de individuos dentro de un contexto, si no vacío, sí muy diluido, de sus circunstancias. Como indica MACKIE (1965), las discusiones en las Ciencias Biológicas, así como en las Sociales, presuponen un campo causal normalmente tácito. Así, un sujeto no podrá desarrollar una enfermedad de HUNTINGTON, a menos que se den unas mínimas condiciones de supervivencia que permitan a éste alcanzar la edad de riesgo.

Aceptando que la enfermedad clínica es una entidad presente o ausente, se concibe la probabilidad de enfermar clínicamente como una función de un conjunto de variables, conocidas y desconocidas, que podemos escribir

$$p(D) = F(x_1, x_2, x_3, \dots, x_m). \quad (71)$$

Si nos declaramos deterministas completos, lo que no voy a hacer, y si nuestro conocimiento fuera completo, esta función sería una expresión determinista y para cualquier elección de  $x$ -valores  $p(D)$  tendría uno de dos valores numéricos, 1 ó 0. Si aceptamos que la función  $F$  se refiere a dependencias genuinas, excluimos el caso especial

cuando  $F = K$  (su valor se mantiene con el cambio de las variables).

Si no aceptamos un determinismo estricto en la cuestión biológica, o si lo asumimos metafísicamente, pero presumimos que la función  $F$  es incompleta, de tal manera que, agregados de numerosas influencias mínimas pueden contribuir a la determinación de la enfermedad, pero que no son incluidos en la ecuación de los factores causales sistemáticos principales, entonces, para cualquier configuración de la ecuación de  $x$  dará lugar a una probabilidad entre 0 y 1.  $x$  incluye factores causales de todas clases (predisposición genética, microorganismos, dieta, condicionantes psicológicos, etc.).

La situación más clara de especificidad etiológica es aquella donde la presencia del factor causal es necesaria y suficiente para que ocurra la enfermedad. Un ejemplo sería una mutación con penetración completa, tal como ocurre en la enfermedad de HUNTINGTON, donde nadie tendrá la enfermedad, a menos que tenga una mutación particular en un locus particular, y, todo aquel que tenga la mutación, desarrollará la enfermedad, siempre que alcance una edad adecuada. En tal contexto causal, podemos redesccribir la función general  $F$  como una función producto de dos términos, en la que el primer componente del producto depende de la mutación, y el segundo componente depende de diferentes genes modificados y factores ambientales que determinan, por ejemplo, si el individuo se hará sintomático a los 35 o a los 45 años. Conocemos que mientras la mutación tipo HUNTINGTON es completamente penetrante para aquellos que sobreviven hasta alcanzar el período de riesgo, algunos mueren antes de que aparezca la enfermedad (estudios de gemelos univitelinos portadores del rasgo HUNTINGTON muestran una correlación moderada respecto a la edad de comienzo de la enfermedad). En este caso, podemos escribir (restringiendo el campo causal a alcanzar el período en que se manifiesta la enfermedad)

$$p(D) = F(x_1, x_2, x_3, \dots, x_m) = (x_1) \quad (72)$$

siendo  $x_1=1$  si el gen está presente y  $x_1 = 0$  si está ausente.

En otras ocasiones, se reconocen otras variables aparte de las de la mera supervivencia, que pueden ejercer su influencia. En el caso de un factor específico  $x_1$ , que es necesario pero no suficiente.

$$p(D) = F(x_1, x_2, \dots, x_m) = (x_1) \cdot f(x_2, x_3, \dots, x_m) \quad (73)$$

donde los valores de ocurrencia de  $(x_2, x_3, \dots, x_m)$  hacen que  $f < 1.00$

En el caso que la edad cronológica sea una variable significativa que incida en el campo formal, podemos incluirla en la ecuación (73). Para la enfermedad de HUNTINGTON, podemos incluir el término factual: si  $x_2 =$  edad, que  $f = 1$  para  $x_2 = 75$ . Tanto en el caso representado en la ecuación (72) como en la ecuación (73) puede presuponerse una *etiología cualitativa específica*, dado que el factor etiológico específico es condición para la enfermedad  $D$ .



En ocasiones, existe un factor que no es cualitativo (presente o ausente, tal como un gen), sino inherentemente cuantitativo o dimensional, que ejerce lo que se denomina *efecto umbral*. En este caso, existe algún valor  $K$  del factor  $x_j$  por debajo del cual ninguna combinación dará lugar a la enfermedad; mientras que por encima del valor crítico, la probabilidad será mayor que cero, probabilidad que está determinada por el contexto del resto de los factores. Llamamos a esta situación, siguiendo la semántica de los genetistas, *etiología umbral específica*, y que escribimos

$$p(D) = F(x_1, x_2, \dots, x_m) \quad (74)$$

Pero si  $x_j < K$ ,  $F = 0$  para todas las combinaciones de  $x_i$ ,  $i \neq j$ ;

si  $x_j > K$ ,  $F \neq 0$  para algunas combinaciones de  $x_i$ ,  $i \neq j$ .

Las relaciones anteriores revelan que la *etiología específica más débil* no es un factor único, dado que un factor puede operar como una condición *sine qua non* (ecuaciones 73 y 74) y un factor diferente como umbral (ecuaciones 73 y 74). Un ejemplo es la fenilcetonuria, donde el genotipo correspondiente (condición autosómica recesiva, homocigótica) aparece como  $x_j = 1$ , y la ingesta de fenilalanina (factor ambiental) como  $x_2 < K$ .

Una forma aún más débil de especificidad es aquella en que un factor causal ejerce el mayor peso cuantitativo en la probabilidad de la enfermedad dentro de un espacio de factores etiológicos y al que podemos denominar el *factor más potente* en el espacio uniforme de etiología específica. Cuando la probabilidad  $p(D)$  se examina como una función de pequeños cambios, en cualquiera o todos los factores etiológicos que aparecen en el contexto total de la ecuación etiológica, sucede que un pequeño incremento en el factor  $x_j$  implica una mayor diferencia que un incremento similar, o incluso mayor, de los otros factores del espacio etiológico. Desde el punto de vista formal, podemos aceptar que si un factor es el más potente entre los iguales para inducir un incremento en la probabilidad de la enfermedad, es contexto dependiente, de tal manera que en un conjunto de genes diferentes o en un medio ambiente de factores complejos, un factor determinado puede acogerse a esta definición (*contexto dependiente*). Cuando las variables relevantes han sido estandarizadas, podemos escribir la condición para el factor uniformemente más potente de etiología específica como sigue (donde se diferencia la función de probabilidad parcial con respecto a cada una de las variables  $x_j$  y donde la variable  $x_j$  es la que implica mayor variabilidad en el espacio causal):

$$(\partial p / \partial x_j) (\partial p / \partial x_i) \text{ para todo } j \neq i \quad (75)$$

Un caso especial de *umbral etiológico específico* es la existencia de un elemento de discontinuidad, de tal manera que, cuando su valor sea inferior al requerido para la discontinuidad, la probabilidad de la enfermedad será 0, es decir, funciona como una *función etiológica específica de paso*. En este caso existe una, y sólo una, variable en el conjunto de  $x$ , tal que la probabilidad de la enfermedad se muestra, bien como una función de paso (lo que no es estrictamente verdad en Biología), o se caracteriza por

una región de marcada aceleración repentina en la probabilidad de la enfermedad, y otra región que puede caracterizarse como *casi una función de paso*. Esto es, tenemos un único factor causal que para algún valor, o un relativo estrecho margen de valores, asume en el espacio causal empírico la inducción de un marcado incremento en la probabilidad de la enfermedad, y ninguno del resto de los factores que contribuye a la enfermedad exhibe, probablemente, tal función de paso. Formalmente, tendremos

$$F(x_1, x_2, \dots, x_m) \text{ es una función de paso para } x_1 = K, \quad (76)$$

pero no para cualquier  $x_j$  ( $j \neq 1$ )

Otra posibilidad teórica es que el factor etiológico específico se identifique por el hecho que define la probabilidad de enfermar dentro del espectro global de combinaciones del resto de las variables, circunstancia que no es válida para ninguna de las otras, aunque pueden existir regiones que se extienden en el espacio factorial etiológico, en el que uno o más factores pueden ejercer una influencia considerable. Cuando un factor etiológico no puede expresarse sino arropado en la expresión de otros muchos, dudosamente podremos referirlo como factor etiológico específico. Formalmente, tenemos que si la variable  $x_1$  es el factor único en el espacio etiológico que tiene influencia sobre la probabilidad de enfermar en todo momento,

$$\partial p / \partial x_1 = 0 \text{ para todo } (x_2, x_3, x_4, \dots, x_m), \text{ pero es falso} \quad (77)$$

para toda variable  $x_j$  ( $j \neq 1$ )

Esto significa que si tomamos la derivada parcial de la probabilidad de la enfermedad,  $p(D)$ , con respecto a cualquier variable  $x_j$  distinta a  $x_1$ , existirán combinaciones de valores del resto de las variables ( $x_1, x_2, x_3, \dots$ ) tal que esta derivada parcial con respecto a  $x_j$  es 0. En otras palabras, existen combinaciones de factores tal que un incremento en un factor neoespecífico  $x_j$  ( $j \neq 1$ ) no implica cambio alguno. El factor  $x_1$  siempre influye, lo que no hacen los demás.

Un significado de especial interés en los trastornos del comportamiento, tal como la esquizofrenia, es lo que en términos legales se entiende por *factor exclusivo no fungible* (un factor *fungible* cuando puede intercambiarse por otros, sin que se siga una diferencia significativa). Aunque es una situación débil, en el sentido de su baja posibilidad de expresión, tiene interés teórico. Supongamos que existe un factor  $x_1$ , que, cuando está presente en algún grado (incluido el caso especial de ser análogo a la etiología cualitativa específica y a la etiología umbral específica, con unos valores distintos a cero), asegura que, para cualquier otro factor  $x_i$  ( $i \neq 1$ ), existe alguna combinación de los restantes factores  $x_j$  ( $j \neq i$ ) que dará lugar a la enfermedad. Pero esto es falso para cualquier otro valor que no sea  $x_1$ . Tendremos, para nuestro factor no fungible,

$$\begin{aligned} &\text{si } x_1 = K, \text{ para cualquier otro } x_i \text{ (} i \neq 1 \text{),} \\ &\text{existen valores } x_j \text{ (} j \neq 1 \text{) tales que } p(D) = F(x_1, x_2, \dots, x_m) = 1 \quad (78) \\ &\text{pero ello es falso para cualquier otro } x_1 \text{ (} i \neq 1 \text{).} \end{aligned}$$

Donde la no fungibilidad compensa el valor extremadamente bajo (incluso casi cero) de cualquier factor mediante la elección de un conjunto de valores del resto de los factores, sobre la base de que el factor específico  $x_j$  excede cierto valor crítico. El resto de los factores son mutuamente fungibles, en el sentido que podemos compensar algunos de ellos al ser otros suficientes para producir enfermedad. Pero el factor  $x_j$  no es fungible, y es el único que no es fungible.

Un ejemplo de esta clase no fungible es la teoría poligénica de la esquizofrenia de GOTTESMAN y SHIELD (1972), quienes piensan que el hipotético sistema poligénico es determinante para una variable dimensional endofenotípica (rasgo interno) que es esquizofrénica. Puede aceptarse un conjunto de genes que influyen de manera aditiva sobre alguna variable endofenotípica esquizoespecífica (por ejemplo, algún parámetro de la función sináptica), que interacciona, posteriormente, con otras diferentes variables endofenotípicas, en parte genéticas y en parte ambientales. Al objeto de simplificar, consideramos junto al factor esquizoespecífico (factor cuya etiología específica está, en este caso, formalmente definida) solamente otros dos factores: el grado de esquizofrenia materna y la introversión social poligénica del individuo. Obviamente, el número de variables es mucho más amplia, al menos tan compleja como en la teoría dominante monogénica de MEEHL (1972, 1975). Si pensamos que el factor esquizoespecífico debe presentar un cierto valor umbral para que se presente la esquizofrenia, este aspecto de la exigencia de etiología específica está cubierto por la ecuación (4). Lo que ahora se plantea es si esto representa una condición suficiente dentro de un campo causal dado. Refiriéndonos a las dos variables apuntadas, no son factores específicos –la introversión social poligénica como un factor hereditario y la esquizogenicidad materna como un factor ambiental–, sino que se comportan como factores fungibles entre sí; mientras que el único factor etiológico específico –el factor poligénico esquizoespecífico– no es fungible.

En el caso de la fenilcetonuria, podemos hablar, desde un punto de vista no intuitivo, de dos etiologías específicas para la misma enfermedad, dada la dificultad de imponer una condición causal etiológica de *privilegio* (bien a la ingesta de fenilalanina, o al genotipo fenilcetonúrico). MEEHL (1972) ha señalado que la frecuencia de presentación de un factor causal es la base para una elección semántica. El genotipo fenilcetonúrico es extraordinariamente raro, mientras que la presencia de cantidades supraumbrales de fenilalanina es una constante en las diferentes dietas normales, por lo que se considera a la fenilcetonuria como un trastorno genético. Esta semántica conduce a la terminología de diferentes clases de dependencia, donde la *etiología más fuerte* sería la etiología específica.

Un concepto importante en psicometría, cuyo origen se encuentra en la psicología de la educación y en la psicología industrial, es el de *variable moderadora*, que no tiene el mismo sentido que el concepto genetista de modificador, aunque tiene importantes relaciones estadísticas y causales con este último. Un factor  $x_j$  será moderador para  $x_j$ , si el efecto de  $x_j$  sobre la probabilidad de la enfermedad, es decir,  $y = p(D)$ , es una función de  $x_j$ . En los términos formales que estamos utilizando, podemos escribir

$$\partial y / \partial x_j = \phi(x_i) \text{ para algunos } x_1, x_2, x_3, \dots, x_m \quad (79)$$

Dada esta definición de un factor como  $x_j$ -moderador, podemos definir el concepto de ser  $x_j$ -ubicuo-moderador. Se dice que un factor  $x_i$  es  $x_j$ -ubicuo-moderador si  $x_i$  es  $x_j$ -moderador en todo lugar del espacio factorial; es decir, el impacto de un incremento en el factor  $x_j$  sobre  $y = p(D)$  está siempre influenciado por el nivel de  $x_i$ , lo que significa que el factor  $x_i$  en cuanto moderador universal, modula en cualquier situación la influencia de  $x_j$  sobre la probabilidad de enfermedad. Podemos escribir.

$$\partial y / \partial x_j = \phi(x_i) \text{ para todo } x_j \text{ en todos los puntos } x_1, x_2, \dots, x_m \quad (80)$$

Supongamos que hay un factor  $x_i$  que tiene su influencia *moderadora universal* (segundo orden) sobre la influencia de primer orden de un factor  $x_j$  sobre la probabilidad de todos los otros factores  $j$ ; en otras palabras: el factor  $x_i$  es *omni-ubicuo-moderador*. El factor  $x_i$  potencia los impactos de todos los otros factores causales sobre la probabilidad de la enfermedad en todas las regiones del espacio factorial.

$$\partial y / \partial x_j = \phi(x_i) \text{ para todo } x_j \text{ en todos los puntos } x_1, x_2, \dots, x_m \quad (81)$$

Finalmente, puede ser que el factor  $x_i$  sea el único factor que es una variable moderadora en cualquier lugar del espacio con respecto a otros factores causales. Esto significa que es el único factor que es *omni-ubicuo-moderador*; esto es, modera la influencia de cada uno de los otros factores en cualquier lugar, y esto no es verdad para ningún otro factor.

$$\partial y / \partial x_j = K \text{ para algunos puntos } x_1, x_2, \dots, x_m \text{ si } j \neq i \quad (82)$$

MEEHL (1954) ha definido de manera general los efectos configurativos para los sistemas de predicción.

Otro concepto interesante es el del *mayor moderador definido*, donde una variable modera el impacto de otra sobre la probabilidad de la enfermedad, con un efecto más fuerte que el de cualquier otra variable, y esto es verdad para esta variable moderadora particular con respecto a todas las otras,

$$\partial y / \partial x_j = \phi(x_i) \quad (83)$$

y

$$(\partial^2 y / \partial x_i \partial x_j) (\partial^2 y / \partial x_k \partial x_j) \text{ solamente.} \quad (84)$$

Cuando se abandona la noción simple de la entidad enferma en cuanto que está o no está presente, y se reconocen las definiciones de etiología específica y la formalización en términos de funciones con una cuantía singular, podemos considerar de manera más real los conceptos causal y estadístico de la enfermedad.

Una entidad enferma, por tanto, se define en principio de modo implícito o contextual, genéricamente y no estrictamente operacional, a partir de un conjunto de síntomas y signos a los que tiene acceso el clínico sobre una determinada población de pacientes (y en un momento concreto, sobre una persona enferma en particular). Este hallazgo observacional sugiere la conjetura de que el contexto sintomático, denominado síndrome, exhibe su probabilidad estadística, dado que un origen causal lo comparten varios indicadores. En este caso, la entidad enferma es un concepto abierto en sentido filosófico. Las relaciones causales postuladas entre la etiología supuesta y cada uno de los indicadores falibles proporcionan en sí, y a la vez, un conjunto de indicadores factuales sintéticos respecto a la situación global, y, paradójicamente, la definición contextual implícita de la entidad. Los tres aspectos del aperturismo de los conceptos discutidos, a saber: la capacidad extensiva de la lista de los indicadores, la correlación probabilística (más que estrictamente nomológica) entre los indicadores y la entidad enferma, y la estructura interna de la enfermedad capaz de ser conocida en un momento dado, inciden en la decisión de aceptar la presencia o ausencia de un determinado síndrome en un paciente individual, ya que las relaciones causa-efecto de los elementos del síndrome son correlaciones típicamente imperfectas, lo que hace que cada uno de ellas sea solamente un indicador falible (no patognomónico) de la situación patológica latente. A excepción de un limitado grupo de enfermedades, hoy por hoy, muy pocas son las enfermedades que puedan ser definidas explícitamente o de manera operacional.

Sobre esta formalización de la enfermedad, SADEGH-ZADEH (1981) intenta formular una *praxiología clínica* que permita un diagnóstico médico exacto. Suponiendo un método diagnóstico de dicha característica que contenga las reglas que especifiquen la sintaxis de un sistema de conocimiento al que se aplique la metodología propuesta, el *diagnóstico exacto* presupone, entre otras cosas, la eliminación del proceso diagnóstico, tanto del paciente como del clínico. Lo absurdo del prerrequisito hace que el diagnóstico médico sea siempre relativo. MOORE y HUTCHINS (1981) indican que desde un punto de vista de la lógica clásica existen en el trabajo de SADEGH-ZADEH tres paradojas inherentes en las reglas de inferencia del método diagnóstico: la paradoja de la consistencia, la paradoja de la integridad, y la paradoja de la ignorancia justificada. Las dos primeras pueden ser resueltas mediante la introducción de un operador de certeza, la tercera, mediante un conjunto de factores de excusa. SADEGH-ZADEH replica indicando que las tres paradojas propuestas no se deben a la aplicación de la lógica clásica en el razonamiento diagnóstico. La primera, dice, simplemente no existe y, respecto a las otras dos, se producen por su propio operador de certeza y por la ley de SUTTON (SUTTON y LINN, 1977).

Lejos de la pretensión antes indicada -diagnóstico exacto-, la formalización propuesta representa la primera premisa de la aplicación pretendida de *lo exacto en la Medicina*. Cualquier intento objetivo de abordar el proceso diagnóstico debe contar, como base, con una estructura lógica (formalización de la enfermedad), sobre la que actuar, a la vez de unas reglas operativas, que denominamos *estructura del razonamiento diagnóstico*.

## ***b) ESTRUCTURA DEL RAZONAMIENTO DIAGNOSTICO***

En el examen diagnóstico médico (encuentro clínico), deben distinguirse tres partes principales: a) sobre la base de la información inicial recogida del paciente, el médico decide tomar una determinada línea general de actuación, para b) a partir de ahí, detallar la investigación, y, finalmente, c) sacar conclusiones respecto al proceso global. Tales estadios del proceso de solución del problema diagnóstico pueden denominarse, respectivamente: a) exploración inicial; b) investigación orientada por una hipótesis; y c) construcción del diagnóstico final. Tales estadios se corresponden, aproximadamente, con las fases principales que se distinguen normalmente en la investigación científica: 1) toma y clasificación de material empírico y formación tentativa de hipótesis; 2) formulación de hipótesis, *inducción*; 3) derivación de consecuencias comprobables a partir de la hipótesis, *deducción*; 4) comprobación de hipótesis frente a nueva evidencia empírica; y, 5) evaluación de los resultados de las comprobaciones (HEMPEL, 1966).

*La exploración inicial.* La primera parte del encuentro clínico finaliza cuando la primera hipótesis aparece más o menos clara en la mente del médico, y presupone cuál pudiera ser la situación global del paciente. Quedan expuestas, en teoría, estados patológicos, procesos, fenómenos y enfermedades que son importantes, por otro lado, desde el punto de vista terapéutico. Constituye de igual modo la transición al segundo estadio del proceso diagnóstico.

*La investigación orientada por la hipótesis.* El paso anterior proporciona lo que puede considerarse una hipótesis inicial o una hipótesis guía. En cualquier caso, los más frecuentes, la complejidad de la situación da lugar a dos o más hipótesis iniciales o hipótesis guías. Sólo en situaciones relativamente simples, las hipótesis de partida, si no son demasiado numerosas, pueden verificarse de manera directa y servir como base del diagnóstico final. En la mayoría de los casos, el problema es más complejo. Las hipótesis de partida son demasiadas, y demasiado dispersas, de tal manera que su verificación práctica es imposible, estando forzados a elegir entre hipótesis de partida alternativas. Normalmente, la hipótesis preliminar elegida corresponde a la clase más amplia de los procesos y fenómenos patológicos, de tal manera que puede comprobarse mediante su descomposición en sus elementos más básicos, aunque desconocemos el criterio definido de elección de las hipótesis, a la vez que dichas hipótesis iniciales no constituyen un conjunto comprensible de todos los estados que pueden ser importantes para la terapéutica. Una manera eficaz de solucionar problemas diagnósticos (como pretende el estadio de una investigación sistematizada, orientada por una hipótesis) consta de un razonamiento basado en secuencias de pasos de explicación y verificación. El razonamiento avanza a lo largo de líneas principales trazadas por la hipótesis inicial y pasa a través de varios elementos intermedios que se conectan unos con otros para formar ramas colaterales y redes de inferencias e hipótesis. Así, de manera gradual, aplicando de manera alternativa la interpretación de datos ya definitivos y observando nuevos hechos, el médico alcanza hipótesis y juicios que constituyen los componentes del diagnóstico final, o, al menos, parcial. En numerosas ocasiones, tales hipótesis

finales corresponden, o se aproximan al menos, a las hipótesis iniciales, aunque, en ocasiones, no se relacionan o, incluso, las excluyen. En este momento del razonamiento diagnóstico, su estructura lógica es esencial (DOROSZEWSKI, 1978). Otros aspectos del problema del proceso de solución, tal como la estimación de probabilidades, y que posteriormente veremos, son de menor importancia.

La *decisión diagnóstica final*. El proceso de explicación y comprobación conduce a algunas hipótesis que pueden ser aceptadas como ciertas o posibles (probables). En ocasiones, existe una única sugerencia diagnóstica; más frecuentemente, existe una única sugerencia diagnóstica; más frecuentemente, sin embargo, el médico debe tomar en consideración diferentes posibilidades (varias hipótesis que son bien complementarias o, por el contrario, mutuamente excluyentes). La elección de una de ellas se basa en la conducta denominada *diagnóstico diferencial*, un tipo de razonamiento que consiste en el análisis del grado de justificación para hipótesis diferente y en la estimación de su probabilidad (DOROSZEWSKI, 1972). Esta última actuación adquiere su máxima importancia en este estadio del problema de la solución diagnóstica. El mecanismo más general empleado corresponde a una síntesis mental que engloba los resultados de la totalidad de la investigación (DOROSZEWSKI, 1973) (todas aquellas hipótesis que superaron las pruebas de verificación). En otras palabras, el diagnóstico constituye un sistema de juicios, con mayor o menor coherencia interna, que puede considerarse como una teoría o un modelo del estado del paciente.

El término teoría debe ser entendido aquí en un sentido amplio o figurativo. En el sentido estricto, en la terminología de las ciencias exactas, una teoría debe contener, exclusivamente, expresiones universales y debe formar un sistema deductivo (BRAITHWAITE, 1955; HEMPEL, 1965). El significado de este término puede ser, sin embargo, menos rígido. Por ejemplo, DE GROOT (1969) describe una teoría como “*un sistema de expresiones, ideas y conceptos lógicamente interrelacionados y específicamente no contradictorios, que se refieren a un área de la realidad, y formulados de tal manera que las hipótesis pueden derivarse a partir de tal sistema*”. En nuestro contexto, el término *modelo* describe el diagnóstico como un sistema mental lleno de intenciones, compuesto de proposiciones interrelacionadas, que se espera que se corresponda con la mayor exactitud posible con el sistema original (el estado del paciente), a la vez que se comporta como una herramienta de estudio (modelo cognitivo). La síntesis final comprende la hipótesis diagnóstica principal (o hipótesis principales) que forman, sin embargo, una parte de los varios componentes de la teoría del estado del paciente, donde otros elementos del conocimiento médico están también presentes.

La solución del *problema diagnóstico* se fundamenta en la descripción de observaciones y consiste en el hallazgo de relaciones entre las hipótesis que siguen leyes pertenecientes a diferentes campos del conocimiento; es una cadena de operaciones sobre proposiciones. Los componentes principales del razonamiento diagnóstico pueden dividirse en varios tipos, de acuerdo con su función y contenido: a) hipótesis iniciales o hipótesis guía: suposiciones relacionadas con posibles estados del paciente, que aparecen durante la exploración de éste, e indican o sugieren la dirección principal de la investigación; b) proposiciones que se aceptan como ciertas: proposiciones que describen síntomas y proposiciones deductivas; c) hipótesis de reserva: propuestas que expresan

la posibilidad de que un hecho (síntoma), o una hipótesis, pueda explicarse por factores no contenidos dentro de una trama de razonamiento, y constituyen a su vez nuevos puntos de partida para nuevas secuencias de razonamiento que pueden utilizarse si la hipótesis elegida para solucionar el problema fracasa; d) hipótesis intermediarias: explicaciones de observaciones o de otros hechos (ciertos o hipotéticos) que se generan para facilitar o hacer posibles la formación de hipótesis de trabajo; las hipótesis intermediarias son contrastables, únicamente, en el marco general del razonamiento, no como hipótesis particulares; e) hipótesis de trabajo: proposiciones que constituyen la explicación más próxima (en un paso dado del razonamiento), que puede verificarse mediante comprobación, o que da lugar a una secuencia de inferencias predictivas; f) hipótesis diagnósticas principales: proposiciones que describen estados biopatológicos particulares importantes (fenómenos, procesos), y, g) sugerencias terapéuticas de consecuencia inmediata: hipótesis o proposiciones (diferentes a las hipótesis diagnósticas principales) que son importantes en la decisión terapéutica o sugieren procedimientos diagnósticos especiales. En una secuencia de este tipo, rara vez es necesaria una estimación precisa de la probabilidad. Las hipótesis que aparecen en el curso del razonamiento se tratan, normalmente, como pertenecientes a uno de tres grupos: las que son aceptadas; aquellas que son rechazadas, y las que se consideran posibles. El grado de confirmación o disconformidad de la hipótesis, a la luz de los fenómenos observados (síntomas y signos), es una manera de considerarlas. Por otro lado, la aceptación o rechazo de una hipótesis puede ser sólo provisional, pues a la luz de nuevos datos, la evaluación de una hipótesis puede cambiar. El esquema general de inferencia es similar en el razonamiento tanto determinístico como en el probabilístico, y la diferencia consiste, principalmente, en el grado de creencia en la conclusión. La posición determinista se corresponde con una inferencia hecha con *certeza práctica* (no absoluta), mientras que la opción probabilística corresponde a una sugerencia más o menos probable. De una u otra manera, los objetivos del proceso diagnóstico se alcanzan cuando se ha obtenido suficiente base aplicable para la decisión terapéutica. El proceso diagnóstico no termina, sin embargo, hasta que se alcanza el diagnóstico final. En gran parte de los casos, se establecen consideraciones probabilísticas que se conectan con el diagnóstico diferencial, terminando en una síntesis que proporciona una mejor o peor teoría del testado del paciente. Por otra parte, el diagnóstico es inseparable del tratamiento y los resultados de éste se utilizan como datos de información diagnóstica.

El proceso de solución de un problema diagnóstico es una secuencia de actividades mentales, donde el papel principal es jugado por la explicación de los signos y síntomas observados, así como por la verificación de las hipótesis explicativas. La estructura lógica de tales procesos ha sido estudiada por diferentes autores (GROOT, 1969; HEMPEL, 1965; PAP, 1962; POPPER, 1953), cuyos resultados no son siempre consistentes, e incluso a veces contradictorios. En el proceso de explicación, lo más importante es que las proposiciones que describen el hecho que ha de ser descrito estén, por alguna clase de razonamiento, relacionadas con proposiciones que componen nuestro conocimiento. Tales proposiciones forman un todo. La manera de establecer una conexión entre proposiciones observacionales y generales constituye el elemento principal, a la vez que una base común, para contestar diferentes preguntas tanto desde un punto de vista lógico como psicológico.



Las hipótesis explicativas necesitan ser verificadas en el curso de la solución del problema diagnóstico, y este proceso es tan esencial al diagnóstico como la explicación. Esto se realiza en tres pasos consecutivos: 1) la predicción, que consiste en inferir consecuencias a partir de una hipótesis empíricamente comprobada; 2) observación, o realizar una operación que permita determinar si el acontecimiento predicho ocurrirá realmente; y, 3) evaluación o revisión de la hipótesis comprobada a la luz de nueva información, es decir, su aceptación, rechazo o estimación de probabilidad. Aunque se ha mantenido que la estructura lógica de la predicción es estrictamente análoga a la de la explicación, el problema está sometido a revisión (RESCHER, 1963; STEGMULLER, 1966). De manera similar a la explicación, la predicción es un proceso mental complejo conformado por una cadena de actividades mentales que generan hipótesis intermediarias, que representan las contrapartidas exactas de los elementos de las cadenas explicativas. Tales hipótesis juegan, de igual manera, un considerable papel heurístico, y son, como en el caso de las explicaciones, expresiones condensadas de parcelas del conocimiento.

La explicación puede considerarse como un proceso deductivo y/o reductivo, basado tanto sobre un esquema lógico como sobre un razonamiento probabilístico. Las sistemáticas de los tipos de razonamiento, incluidos los procesos explicativos, han sido estudiados de manera especial por los lógicos polacos, tales como LUKASIEWICZ, KOTARBINSKI, CZEZOWSKI y AJDUKIEWICZ (ver DOROSZEWSKI, 1980). Diversos estudios intentan cerrar la brecha existente entre la teoría lógica y la práctica del pensamiento natural (BRAINE, 1978), intento que ha de ser muy prometedor en la metodología de la solución de los problemas médicos.

La estructura del razonamiento diagnóstico tiene una importancia especial dentro del conjunto de la investigación clínica orientada por una hipótesis de trabajo, y donde los diferentes procesos mentales, incluida la estimación de probabilidades, puede ser llevada a cabo con éxito, exclusivamente, dentro de cierto encuadre lógico. La comprensión de algunos aspectos teóricos del diagnóstico puede lograrse tanto mediante un análisis descriptivo como a través del análisis formal de modelos. La línea general de análisis de este problema de teoría de la Medicina ha sido desarrollada, en particular, por la escuela polaca (ver DOROSZEWSKI, 1980, y KORAB-LASKOWSKA, 1980).

Desde los trabajos pioneros de LEDLEY y LUSTED (1959, 1960), WARNER et al. (1961) y otros, la investigación en el campo de la teoría del diagnóstico médico se ha centrado en la aplicación de modelos formales y métodos computarizados (ver revisión en: JESDINSKY, 1972; WARDLE y WARDLE, 1978). Aunque se han logrado importantes avances, existen, sin embargo, serias dificultades y limitaciones. Uno de los hechos más esenciales del diagnóstico médico moderno es su similitud con el método científico: es un proceso de solución de particulares mediante un proceso típico para la ciencia moderna. El diagnóstico se basa en el conocimiento médico y, desde luego, en la experiencia que, sin embargo, constituye una superestructura. El razonamiento diagnóstico es racional y sistemático e implica ciertos procedimientos heurísticos que son parcialmente típicos para la Medicina, y, en parte, de carácter general. Los problemas de la metodología del diagnóstico, por lo tanto, en parte idénticos con aquellos que pertenecen a la Filosofía de la Ciencia y la Epistemología en general,

y en parte, entra dentro del ámbito de la metodología de varias ciencias aplicadas y actividades prácticas (Praxiología). El estudio del diagnóstico implica, sin embargo, muchos problemas específicos a la metateoría de la Medicina.

Los aspectos cuantitativos de la experiencia clínica están, en la actualidad, fácilmente accesibles al análisis formal, pero su aplicación práctica es, por ahora, en la modelización matemática del diagnóstico (modelización matemática *en* el diagnóstico). Valiosos estudios, sin embargo, han tomado en cuenta que tales modelos formales se basan en algunos elementos de análisis fisiopatológico (BLEICH, 1969; ENGLE et al., 1976; LIVELY et al., 1973; MATHEW et al., 1977; MIZE, 1976; THIRY, 1977) tanto como sobre una base heurística (DUDLEY, 1968; PAUKER et al., 1976; SHORTLIFFE et al., 1973; WIENER, 1975). A este respecto, los estudios sobre problemas lógicos del diagnóstico (KAYSER, 1975; LEDLEY y LUSTED, 1959; STEIN y WINTER, 1974), así como algunos modelos algebraicos (KOHOUT, 1974; KORAB-LASKOWSKA, 1979; RAS, 1976) tienen considerable interés. Existen estudios, por otro lado, que exploran detenidamente la posibilidad de una base formal de la estructura natural del conocimiento médico (BONNER et al., 1966; WEISS et al., 1978).

### *c) TOMA DE DECISIONES ASISTIDA POR COMPUTADOR*

Durante la década pasada se ha producido un gran desarrollo tanto en las posibilidades de las computadoras como en el interés médico de aplicar en la clínica tales capacidades (ROSE, 1969). Las actitudes acerca de su utilización clínica de rutina ha evolucionado desde el escepticismo hacia la curiosidad y, sorprendentemente, hacia la presunción de que todos los médicos, en un futuro, incorporarán a su arsenal diagnóstico diario la tecnología del ordenador. ZIPORYN (1982) ha resumido el protagonismo de la computadora: *"...las computadoras nunca reemplazarán al médico. Sólo éste tiene la capacidad de razonar con lógica y mezclar la razón con la intuición, la experiencia y la ética, y esto no puede aprenderlo la máquina... Las computadoras sí pueden, y de hecho ayudarán al médico a tomar decisiones"*.

En este apartado pretendemos revisar los paradigmas principales de la toma de decisiones ayudada por computadora (CADM): algoritmos clínicos; análisis estadísticos de los datos recogidos del paciente; modelos matemáticos de los procesos fisiopatológicos; técnicas estadísticas de reconocimiento; análisis de decisión, y razonamiento simbólico o inteligencia artificial (AI).

Los sistemas de toma de decisiones basados en una cantidad relativamente limitada de conocimiento independiente de un dominio utilizan, típicamente, bases de datos específicos del dominio muy amplias. Por ejemplo, a menudo se utilizan métodos estadísticos para analizar el contenido de grandes bancos de datos, con la finalidad de describir una clase de pacientes o realizar un pronóstico sobre un determinado paciente. La salida de estos sistemas es típicamente un valor cuantitativo de una probabilidad estadística. Por el contrario, parte del conocimiento es relativamente específico y aplicable a un dominio limitado, tal como el conocimiento heurístico de un clínico experto. Cuando el soporte es una gran cantidad de conocimiento específico de un dominio,

los sistemas potentes de toma de decisiones utilizan muy poca cantidad de datos. Las técnicas AI se han utilizado para hacer inferencias basadas en una gran cantidad de conocimiento específico de un dominio y tales sistemas pueden, en ocasiones, proporcionar explicaciones de sus decisiones. La cronología de este campo en los últimos 30 años señala que ha existido un desplazamiento progresivo desde las técnicas basadas en un conocimiento general, no específico de dominio definido alguno, tal como métodos estadísticos, hacia un énfasis de técnicas basadas sobre un conocimiento simbólico específico de un determinado dominio, tal como las reglas de inferencia diagnóstica. Esta evolución ha resultado en la potenciación de sistemas que interpretan y explican el significado clínico de sus hallazgos, más que proporcionar simplemente otro número que el médico tendría que interpretar.

Debe incluirse en el dominio del conocimiento una categoría de conocimiento juicioso que refleja la experiencia y opiniones de expertos en relación con temas para los que los datos formales pudieran ser fragmentarios, o incluso no existir. Dado que muchas decisiones realizadas en clínica dependen de esta clase de experiencia de juicio, no es sorprendente que los investigadores intentasen aprovechar e integrar en los programas el conocimiento por experiencia en los programas de toma de decisiones. El procesamiento simbólico permite explicar la representación y manipulación de conocimiento juicioso heurístico. De esta manera, el método de procesamiento simbólico permite explotar el conocimiento juicioso adquirido de los expertos. Tales sistemas pueden describir sus procesos de razonamiento. Al explicar su línea de razonamiento, un sistema proporciona credibilidad a las decisiones que son correctas, y ayuda al usuario a identificar y modificar decisiones que son incorrectas. Los sistemas de razonamiento simbólico basado en conocimiento adquieren su poder de hacer inferencias que son consistentes, aunque no hagan descripciones explícitas del conocimiento base (inferencia es el proceso de concluir un hecho que no se ha descrito explícitamente). Hacer inferencias es un acontecimiento clave en la programación basada en conocimiento. Las inferencias pueden ser hechas dado un conocimiento apropiado, tal como una regla diagnóstica. Datos sencillos, no obstante, como simples listas de observaciones, no proporcionan bases inherentes para hacer inferencias. El conocimiento y los datos están estrechamente relacionados, dado que las inferencias se realizan utilizando tanto el conocimiento general de cómo se interpretan los datos, como los datos específicos.

Aproches al razonamiento simbólico caracterizan la distinción entre los programas AI y programas que utilizan cálculos convencionales. Por ejemplo, programas de procesamiento simbólico solucionan problemas siguiendo una línea de razonamiento: cada paso de inferencia y la cadena total de razonamiento pueden también formar las bases para la explicación de decisiones. Del mayor interés en los sistemas expertos es la separación clara del conocimiento médico en un programa diferente al del mecanismo de inferencia que aplica ese conocimiento a casos individuales.

### *1) Algoritmos clínicos*

Los algoritmos clínicos, o protocolos, son diagramas de flujo estructurados para la toma de decisiones a las que un clínico puede referirse cuando decide cómo estudiar

a un paciente con un problema clínico específico (SHERMAR y COLS., 1973). A modo de recetas, los algoritmos (KNUTH, 1977) son simples, resumidos y de uso relativamente fácil mediante un entrenamiento previo muy limitado (LEWIS y PAPPADIMITRIOU, 1978). Los algoritmos clínicos asumen una muy pequeña cantidad de entradas: unas cuantas observaciones seleccionadas de un paciente determinado. Su procesamiento es una lógica simple, basada en una representación muy seleccionada del conocimiento médico en un dominio determinado. Su salida es una acción recomendada: una prueba adicional, un diagnóstico o sugerir una determinada terapéutica. Los algoritmos no proporcionan, en sí, explicaciones, pero la secuencia de decisiones que se utiliza para llegar a una conclusión permite al usuario comprender la lógica global, aunque no las bases de cada secuencia individual. BRODZIAK (1970) hace una clara y amplia exposición del método de algoritmación de la inferencia diagnóstica médica, tanto desde el punto de vista de la descripción general de las reglas del diagnóstico como de la formalización de la inferencia diagnóstica y de la descripción de reproducción de algoritmos.

Los algoritmos clínicos han sido diseñados típicamente por clínicos expertos. GOLDMAN y cols. (1982) han publicado un estudio exhaustivo, que utiliza el análisis estadístico del contenido de un banco de datos, para desarrollar un algoritmo para el estudio y tratamiento de pacientes que presentan dolor torácico. Por su parte, WIRSCAFTER y cols. (1981) señalan una disminución de errores y complicaciones cuando determinado grupo clínico se adapta a un protocolo establecido para el tratamiento quimioterápico de la enfermedad de HODGKIN. CANON y GARDNER (1980) sugieren que la utilización de algoritmos escritos sobre papel pueden alienar al clínico, mientras que la utilización de algoritmos computarizados estimula el trabajo clínico y la competencia profesional. McDONALD y cols. (1980) apuntan que uno de los principales problemas de los clínicos es la sobrecarga de información, que podría ser aliviada, en parte, mediante la utilización de algoritmos, y refieren una mejora significativa en índices específicos de control de calidad cuando los clínicos utilizan algoritmos; y más aún, la mejora apuntada se desvanece rápidamente cuando los clínicos relegan éstos, lo que indica que la mejora asistencial se debe a la utilización de los algoritmos y no al pretendido efecto educativos.

Aunque los algoritmos clínicos representan una de las ayudas para la toma de decisiones más ampliamente aceptada, la simplicidad de su lógica resta efectividad a la utilización de la técnica en la mayoría de los dominios médicos. Los puntos de decisión en los algoritmos son, en general, binarios (por ejemplo: un signo o síntoma dado se presenta o está ausente), y existe tendencia, en muchas circunstancias, por parte del usuario, a consultar a otro médico con mayor experiencia. De este modo, los momentos difíciles para tomar decisiones se dejan en manos de expertos y no existen algoritmos formales para solucionar el problema a partir de ese punto. Es precisamente la simplicidad de la lógica de los algoritmos y la supervisión de los expertos lo que ha permitido a muchos algoritmos obviar la necesidad de la utilización directa de la computadora. La contribución de los algoritmos clínicos al desarrollo de la tecnología de toma de decisiones ha sido importantísima, aunque sus limitaciones no los hacen aplicables en problemas clínicos complejos.

## 2) *Análisis estadístico.*

La toma de decisiones basada en el análisis de los protocolos de los pacientes ha sido uno de los puntos de atención principal desde los primeros momentos de la aplicación de las computadoras en Medicina. La entrada a tales sistemas CADM, basados en estadística, incluye datos tanto selectivos como exhaustivos de un determinado paciente. La entrada puede incluir también datos de otros pacientes de la misma población a la que pertenece el individuo problema. En comparación con otras técnicas, los sistemas CADM descritos utilizan cantidades relativamente grandes de datos de entrada y utilizan diferentes métodos de análisis estadísticos, incluyendo análisis discriminante, patrones de reconocimiento estadístico multiatributivo (PATRICK, 1977), o análisis bayesiano (DeDOMBAL y cols., 1974). Todos estos métodos de procesamiento son uniformemente independientes de un dominio definido y su salida es normalmente numérica -una probabilidad o un índice estadístico- que posiblemente incluirá una medida estadística de confianza. Dado que tales sistemas no contienen conocimiento explícito médico, no pueden explicar las bases de sus conclusiones, tanto en término de conocimiento médico como en término de fisiopatología. El investigador selecciona un grupo de pacientes que pertenecen a una población común, siendo las propiedades estadísticas de ésta caracterizadas. En el caso de un paciente determinado, la inferencia hace que si un paciente es miembro de la población cuyas características se conocen, entonces el paciente tiene las propiedades de la población, dentro de cierta medida estadística.

Cuando un médico ordena una prueba diagnóstica, lo hace sobre la base de su conocimiento y experiencia, así como ante cierta impresión de fiabilidad. ¿Tiene dicha prueba un alto porcentaje de resultados negativos o falsos positivos? Por otro lado, ante el resultado obtenido, el médico, ¿debe tomar su decisión, o por el contrario, sólo repercutirá sobre el diagnóstico de manera mínima? El valor de una prueba diagnóstica, ¿depende de su capacidad para detectar pacientes con una determinada enfermedad (su sensibilidad), y excluir pacientes sin dicha enfermedad (su especificidad)? Para pruebas con soluciones binarias, la interpretación se realiza sobre valores fijos, mientras que para pruebas con una escala continua de valores, pueden seleccionarse diferentes puntos de definición, a fin de ajustar la sensibilidad y especificidad de la prueba a las exigencias de los objetivos del médico. Los principios de la teoría de decisión estadística y de la teoría de la información sugieren técnicas para determinar, de manera objetiva, tales puntos de definición, dependiendo de los índices de salud aceptados, costos financieros, o el contenido informativo de la prueba (McNEIL y cols., 1975).

Aunque los métodos corresponden a conceptos extraños para la mayoría de los clínicos, sus principios básicos son relativamente simples y operan, de manera inconsciente, en toda actuación clínica. Su objetivación práctica marca la transición hacia una Medicina formalizada. Los tres métodos utilizados son: matrices de decisión, curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) y teoría de la información. Una vez que un determinado procedimiento diagnóstico ha sido evaluado por una de estas técnicas, una serie de simples operaciones algebraicas permitirán la aplicación del resultado de la prueba a un paciente determinado (el denominado Teorema de Bayes se utiliza en este sentido).

Mediante la utilización de una *matriz de decisión*, podemos relacionar de manera lógica los resultados de una prueba diagnóstica con la condición clínica o patológica (SAPPENFIELD y cols., 1981). Este tipo de análisis tiene su aplicación más fácil en los tipos de decisión simple como si una enfermedad está presente ( $D+$ ) o no ( $D-$ ) cuando el resultado de la prueba es anormal o positivo ( $T+$ ) o normal o negativo ( $T-$ ). Cuando estos dos resultados binarios se representan en una tabla de  $2 \times 2$  para mostrar las cuatro combinaciones posibles ( $a, b, c, y d$ ), se forma una matriz de decisión. Cada una de las cuatro combinaciones puede utilizarse para evaluar la prueba al comparar sus resultados con la presencia o ausencia actual de la enfermedad. La relación denominada *verdadera-positiva* (TP) es la proporción de pruebas positivas en todos los pacientes que tienen la enfermedad, o  $a / a + b$ . Este valor expresa la probabilidad ( $P$ ) de que los pacientes con la enfermedad tengan resultados anormales en la prueba referida. TP expresa la sensibilidad del estudio efectuado. Representa la fracción de pacientes con la enfermedad que serán detectados por la prueba diagnóstica en cuestión. La relación *falso-positivo* (FP) es la proporción de exámenes positivos en pacientes que no padecen la enfermedad, o  $c / c + d$ . Será la probabilidad de que pacientes sin la enfermedad presenten resultados anormales en la prueba diagnóstica. La denominada relación *verdadera-negativa* (TN) es la proporción de pruebas negativas en pacientes sin la enfermedad considerada, o  $d / c + d$ . Es la probabilidad de que pacientes sin la enfermedad tengan resultados negativos. Esta relación expresa la especificidad de la prueba estudiada. Representa la fracción de la población que será identificada correctamente como no enferma. Por último, la relación *falsa-negativa* (FN) es la proporción de resultados negativos en pacientes con la enfermedad, o  $b / a + b$ . Es la probabilidad de que pacientes enfermos tengan resultados negativos.

Obviamente, una buena prueba diagnóstica es aquella que presenta una relación TP alta y una relación FP baja, lo que permitirá identificar correctamente una gran proporción de pacientes con la enfermedad sin incluir, incorrectamente, población sana, o pacientes sin la enfermedad en estudio. La relación TP/FP se conoce como *relación de verosimilitud* (L). Aquellas pruebas con L altas serán los mejores discriminadores de la enfermedad (DRUM y CHRISTACAPOULOS, 1972).

En la investigación de una enfermedad potencialmente fatal para la que existe un tratamiento eficaz y seguro, podremos aceptar una gran proporción de diagnósticos FP para asegurar que nuestra metodología diagnóstica descubrirá la práctica totalidad de enfermos (alta sensibilidad). En el caso de patologías menos graves, o ante tratamientos muy agresivos, preferiremos reducir los FP, aun a riesgo de olvidar algunos pacientes. Si seleccionamos un punto definitorio que haga la prueba diagnóstica lo suficientemente sensible para detectar tantos pacientes con enfermedad como sea posible, el número de diagnósticos FP se incrementará de manera indudable; en otras palabras, a mayor sensibilidad del método diagnóstico, menor especificidad habrá de esperarse. Para ayudar a determinar cuál es el punto delimitante más ventajoso, conviene construir un gráfico donde en ordenadas se representa la relación TP (expresión de la sensibilidad), y en abscisas la relación FP. La gráfica resultante, que toma el aspecto de una curva de perfil cóncavo continuo, se conoce como curva ROC (METZ, 1978). La proporción de sujetos considerados como normales o enfermos en base de la prueba diagnóstica elegida depen-

derá de dónde se localice el punto delimitante. El desplazamiento del punto hacia la izquierda ganará en especificidad, pero presentará una sensibilidad muy baja. Por el contrario, cuando el punto de delimitación se utiliza para separar la población enferma de la sana, todos los pacientes con la enfermedad en cuestión serán identificados, pero a expensas de incluir una gran proporción de pacientes sin enfermedad. La localización de un punto delimitante a lo largo de la curva ROC se denomina *posición operativa*, y se apoya en el conocimiento de la probabilidad de la enfermedad en la población de interés. Esta probabilidad de enfermar de cualquier miembro del grupo-prueba (esto es, antes de que se obtenga dato objetivo alguno de las diferentes pruebas diagnósticas elegidas sobre el paciente en cuestión) se designa como  $P(D+)$ . La probabilidad *a priori*, previa o de pre-prueba, de no padecer la enfermedad, se designa como  $P(D-)$ . La relación entre  $P(D+) / P(D-)$  se conoce como *porcentaje primario*, y se designa por la letra omega. La probabilidad de partir de  $\Omega$  mediante la relación  $p(D+) = \Omega / 1 + \Omega$  (LUSTED, 1968).

La selección del punto delimitante apropiado se basa, por otro lado, del conocimiento de los costos relativos asociados con los errores diagnósticos (tanto FP como FN). Estos costos pueden dividirse en costos relacionados con el contexto de la salud, o con el contexto financiero. Los costos de salud utilizan dos índices principales: *mortalidad* y *morbilidad*, y son, normalmente, la base de las decisiones que implican tratamientos de pacientes (LUSTED, 1978). Existen críticas respecto a si deben considerarse otros tipos de costos en cuanto que la cuantificación del gasto en salud es inconmensurable. Frente a esto se alza el punto de vista de HARDIN (1968): "...los inconmensurables de la vida real son conmensurables...". En este contexto, PAUKER (1976) ha realizado un estudio respecto a la elección entre cirugía coronaria y tratamiento médico en pacientes con coronariopatía demostrada angiográficamente, interrelacionando los conceptos de morbilidad y mortalidad en cuanto a expectativas de calidad de vida en años y costos financieros. No cabe duda que la actual situación de la Medicina hace que la relación calidad/costo de determinadas actuaciones médicas sea tema de debate, y que la sociedad actual tiene que arriesgar decisiones donde el componente ético emerge como protagonista (PAUKER y PAUKER, 1977). Un análisis de la relación costo/beneficio ha sido realizada por EDWARDS y cols. (1975).

En resumen, las curvas ROC pretenden dar respuesta a tres preguntas: ¿Cómo podemos valorar los beneficios obtenidos de un diagnóstico correcto frente a los costos que originan decisiones incorrectas? ¿Cómo podemos valorar si la información lograda vale realmente su costo? Y, ¿cómo podemos valorar las diferentes combinaciones de diversas pruebas diagnósticas? Pues la mejora de la estrategia diagnóstica implica la elección, no sólo de la mejor batería de pruebas, sino también la elección del mejor punto delimitante para cada test.

La teoría de la información se ha utilizado como uno de los medios posibles para seleccionar un punto delimitante sobre una curva ROC (METZ y cols., 1973). En este contexto, la información se define como una reducción de la incertidumbre. De esta manera, cuanto mayor sea la diferencia entre la certeza de un diagnóstico antes y después de la realización de una determinada prueba, mayor será la información contenida en dicha prueba diagnóstica. De acuerdo con esto, si la certeza de un diagnóstico *a priori* es alta, poca información se ganará tras la realización de una prueba diagnóstica

adicional. Existe una relación teórica entre el contenido máximo de información de una prueba diagnóstica ideal (relación TP = 1; relación FP = 0), y la frecuencia de la enfermedad en cuestión. Esta relación viene expresada por una sucesión continua de valores, y dado que la mayoría de las pruebas diagnósticas no son perfectas, el valor máximo teórico se alcanza rara vez, dependiendo el valor actual de las relaciones TP y FP. Las pruebas que presentan una escala continua de valores, y por tanto, un número de puntos de delimitación discretos, tienen diferente cantidad de información asociada tanto a cada punto de delimitación como a la información *a priori* o de pre-prueba.

La mayor parte del trabajo realizado para los sistemas CADM se ha hecho sobre una aproximación bayesiana (SADEGH-ZADEH, 1980, recoge 362 publicaciones sobre el tema). El teorema de BAYES es una expresión matemáticamente formalizada que permite hacer cálculos de valores de predicción en base a la sensibilidad, especificidad y probabilidad apriorística. Dado que los valores de predicción pueden ser fácilmente pronosticados a partir de tablas de contingencia, el teorema de BAYES es particularmente útil cuando no existen matrices de decisión (KOMAROFF y BERWICK, 1983). La forma más simplificada del teorema, que no implica notaciones matemáticas, puede expresarse como:

$$\text{Valor de predicción positiva} = \frac{\text{sensibilidad} \times \text{probabilidad apriorística}}{(\text{sensibilidad} \times \text{probabilidad apriorística}) + (1 - \text{especificidad}) \times (1 - \text{probabilidad apriorística})} \quad (85)$$

$$\text{Valor de predicción negativa} = \frac{\text{especificidad} \times (1 - \text{probabilidad apriorística})}{(1 - \text{sensibilidad}) \times \text{probabilidad apriorística} + \text{especificidad} \times (1 - \text{probabilidad apriorística})} \quad (86)$$

El análisis bayesiano que se utiliza como ayuda diagnóstica calcula, por tanto, la probabilidad de la enfermedad utilizando una fórmula que considera explícitamente tanto la probabilidad pre-pruebas o *a priori* de la enfermedad y las probabilidades condicionales que relacionan las observaciones a las enfermedades en que pueden presentarse. El atractivo del teorema de BAYES es claro: ofrece un método exacto para computar la probabilidad de una enfermedad sobre la base de observaciones y sobre datos que relacionan la frecuencia con que tales observaciones se sabe se expresan para un conjunto dado de enfermedades. La técnica ha resultado de una total eficacia para ciertos dominios de la Patología. Por ejemplo, DeDOMBAL y cols., (1974), señalan que un sistema CADM, utilizando estadística bayesiana, supera a los clínicos en el diagnóstico etiopatogénico del dolor abdominal; de tal manera que el acierto diagnóstico se acerca al 91%, frente a un acierto del 42% al 81% por diferentes clínicos; a lo que debe sumarse que el porcentaje de intervenciones quirúrgicas en blanco descendió desde el 25% al 7%.

Si  $D_i$  es uno de  $n$  diagnósticos mutuamente exclusivos, y  $E$  representa las observaciones que apoyan ese diagnóstico, entonces, si  $P(D_i)$  es la probabilidad *a priori* de la  $i$ -ésima enfermedad:



$$P(D_i / E) = [P(D_i) P(E/D_i)] / \left[ \sum_{j=1}^n P(D_j) P(E/D_j) \right] \quad (87)$$

El teorema puede ser representado en una diversidad de formas: PATTON (1978), LUSTED (1968).

Entre los problemas más comúnmente reconocidos del análisis bayesiano, destaca la gran cantidad de datos que se requieren para poder calcular todas las posibilidades condiciones en una rigurosa aplicación de la fórmula, junto a la aceptación de una serie de presupuestos adicionales: la enfermedad bajo estudio se acepta que es mutuamente exclusiva y excluyente (se acepta que el paciente presente, exclusivamente, la enfermedad que está siendo considerada); con el fin de conseguir un número lo suficientemente pequeño de probabilidades condicionales que permitan su manejo, se presume que tales probabilidades condicionales son independientes (SZOLOVITS y PAUKER, 1978), y la incidencia de los síntomas de una enfermedad se consideran estáticos (el modelo no acepta cambios temporales de patrón sintomático). Uno de los programas bayesianos más primitivos fue el de WARNER y cols. (1964) para el diagnóstico de enfermedades cardíacas congénitas. En 1968, GORRY y BARNETT señalaron que los 53 síntomas exigidos en tal programa para realizar un diagnóstico diferencial, entre 35 entidades, estaba fuera del alcance de la mayoría de las situaciones reales aplicables a la clínica, por lo que indicaron una modificación en el Teorema mediante la cual es posible considerar, de manera secuencial, las diferentes observaciones (una metodología similar fue seguida por VISHNEVSKY y cols., 1973). WARNER, RUTHERFORD y cols. (1972) han incluido el método de análisis secuencias de GORRY y BARNETT a un análisis estructurado sobre un diálogo con el paciente.

Los sistemas de análisis estadístico ofrecen importantes posibilidades en tomas de decisión clínica individualizadas. Por otro lado, los investigadores de la aplicación de las computadoras en Medicina reconocen el valor potencial de los grandes bancos de datos como apoyo a otros procedimientos de toma de decisiones, pero existen consideraciones adicionales que condicionan el análisis de los datos estadísticos: 1) la necesidad de reconocer el contexto en que el análisis de los datos será apropiado. Uno de los problemas continuos de la utilización de métodos estadísticos puros incluye decisiones del tipo de si la presencia de una enfermedad secundaria ocasional, o la utilización reciente de una droga incide en la interpretación de los datos (Grupo MRFIT, 1982). 2) La adquisición de datos representa uno de los problemas principales. Muchos de los sistemas evitan la interacción directa entre médico y computadora (STEAD y cols., 1977). 3) El análisis de los datos puede complicarse por la pérdida de datos o por la pobre reproductibilidad de éstos con el tiempo y entre los médicos. 4) La ayuda facilitada por este sistema tiende a resaltar el tratamiento sobre el diagnóstico, de tal manera que la mayoría de estos sistemas requieren un diagnóstico inicial. Así, por ejemplo, el sistema de FEINSTEIN y cols. (1972) sólo es aplicable a pacientes con cáncer de pulmón, mientras que el sistema ARAMIS (FRIES, 1972) asume un diagnóstico reumatológico. 5) No existe correlación formal entre el modo de cómo el clínico experto aborda las decisiones terapéuticas de sus pacientes y la manera como los programas estadísticos

logran sus recomendaciones. Estudios psicológicos han mostrado repetidamente que las tomas de decisión clínica por el médico depende de la destreza en la utilización de una gran cantidad de conocimiento simbólico de la Medicina (ELSTEIN y cols., 1978, 1982). Careciendo de un conocimiento experto de la clínica, los sistemas de análisis estadístico tienen una capacidad muy limitada para explicar tanto el significado clínico o las bases clínicas o fisiológicas de sus resultados. De esta manera, el conocimiento de la Medicina será la base más natural para la toma de decisiones clínicas, así como para la explicación del significado clínico y de las bases clínicas o fisiológicas de tales decisiones. En tal sentido, SLAMECKA y cols. (1977) han distinguido entre métodos estructurados y empíricos en los sistemas de toma de decisión, intentando relacionar los bancos de datos con el razonamiento simbólico en el denominado sistema MARIS. Por su parte, BLUM y WIEDERHOLD (1978) han seguido un proceso similar. Dentro de este contexto, el programa ARAMIS, revisado recientemente por FRIES (1984), representa un caso peculiar. ARAMIS es un banco de datos desarrollado durante los últimos catorce años que, orientado hacia el campo de una de las enfermedades crónicas de máxima repercusión, la artritis reumatoide, se nutre de un programa nacional de recogida de datos a partir de miles de pacientes, con la característica de que cada paciente se contempla como un acontecimiento histórico, lo que permite un estudio sobre un *mundo real* de datos. La base del sistema es un *registro de datos orientado en el tiempo*, que ya había sido utilizado en otras áreas de la Medicina (FEIGENSON y cols., 1979), y que, conocido como TOD (*Time Oriented Database*), ha permitido el desarrollo de programas como el CLINFO, MEDLOG o el pronostograma de DUKE (FRIES, 1972, 1976; McSHANE y cols., 1979).

### 3) Modelos

La utilización de modelos es un tema central del método científico. En numerosos campos de la Ciencia y de la Tecnología los modelos matemáticos, sobre la base de su rigor y precisión, se aplican rutinariamente, con el fin tanto de comprobar como predecir hipótesis. En un extremo del continuo científico, tal como las Ciencias Físicas, teoría y modelo aparecen como términos intercambiables; por otro lado, en el campo de la Biología, y más específicamente en el de la Medicina, tal metodología se encuentra muy limitada. La dificultad principal del análisis matemático de los sistemas fisiopatológicos es la extrema complejidad de los procesos, cuyas principales limitaciones se deben a restricciones en el acceso a diferentes variables y parámetros, marcadas interferencias por diversos ruidos de fondo, así como la existencia de parámetros cualitativos que llegan a dominar el proceso (COBELLI, CARSON y cols., 1984). Si la modelización matemática ha de ganar credibilidad en la Medicina, debe hacerlo sobre las bases de la lógica y la sistematización, siendo de la máxima importancia la necesidad de comprender si un determinado modelo propuesto es o no adecuado para conseguir el propósito perseguido, por lo que es esencial la problemática de la validación del modelo, aspecto sobre el que inciden: 1) existe un problema respecto al significado y vocabulario de diferentes términos, tales como verificación, adecuación, credibilidad o determinismo; 2) exclusivamente aspectos muy limitados del problema de la validación han sido

estudiados con detalle y, en todo caso, aplicados a modelos relativamente simples, particularmente modelos lineales y no lineales determinísticos de la forma compartimentalizada, y, 3) la validación ha sido tratada de forma independiente, como el último estadio del proceso de modelización, en vez de considerarla como parte integrante de la totalidad del proceso. Dado que los diferentes componentes del proceso de modelización están estrechamente interrelacionados, la totalidad de la construcción es, esencialmente, iterativa (CARSON, COBELLI y cols., 1983).

Sobre la base de un lenguaje teórico apropiado (MIKULECKY, 1983), y un contenido de información suficiente (BERMAN y Van EERDEWEGH, 1983), la validación de un modelo implica la aceptación de que está bien fundamentado y construido, y que satisface el propósito para el que ha sido formulado. De esta manera, un modelo considerado válido no es una representación verdadera en un sentido universal, sino una representación adecuada para un conjunto limitado de objetivos perfectamente definidos. La validación del modelo es un componente integral de éste, y refleja un concepto multidimensional que refleja el propósito, teorías y datos experimentales, formulación e identificación del modelo. Los criterios por los que llega a aceptarse la validez de un modelo se dividen en criterios internos y externos (LEANING, 1980), pudiéndose agrupar en consistencia y validez algorítmica los primeros, y validez empírica, teórica y heurística, los segundos.

Aquellos modelos cuya totalidad de parámetros desconocidos pueden estimarse mediante técnicas de identificación formal, se denominan *modelos simples*, a diferencia de los denominados *modelos complejos*, donde diferentes parámetros escapan a la cuantificación. El modelo simple se define por su identificabilidad estructural (BELLMAN y ASTROM, 1970; COBELLI y DiSTEFANO, 1980). Son ejemplos de tales modelos simples los propuestos, por ejemplo, por BERGAMN, IDER y cols. (1979) para glucosainsulina, con el fin de cuantificar la sensibilidad a la insulina de la utilización periférica de glucosa, o los diseñados para el estudio de la tasa metabólica global de la misma (RADZIUK, NORWICH y cols., 1982; STEELE, 1959), o de los cuerpos cetónicos (COBELLI, RUGGERI y cols., 1982).

Los fenómenos biológicos, tales como los que interesan a la Medicina, definen modelos complejos (BAILEY, SENDOV y cols., 1974; BERGER, BUHLER y cols., 1976) que presentan tres características: 1) imposibilidad de cuantificación total, en base a dos hechos: el primero, el carácter cualitativo de numerosos factores, y el segundo, la imposibilidad real de acceder a numerosos parámetros incidentes en el proceso; 2) las características dinámicas de los cuantificables, unas veces con carácter de simplicidad (elevaciones o caídas), otras veces complejas (patrones oscilatorios), y 3) extrapolación de datos experimentales. En este caso, los condicionantes que definen al modelo derivan del nivel jerárquico de la complejidad del proceso, lo que determina, por otro lado, una pérdida de rigor en el modelo (GAROLD, 1982).

Al contrario de la simplicidad de los modelos antes señalados del metabolismo de la glucosa, un modelo complejo (7 ecuaciones diferenciales no lineales y 49 parámetros) de la interrelación glucosa-insulina ha sido desarrollado por COBELLI, FEDERSPIL y cols. (1982), y que ha sido posteriormente aplicado a situaciones clínicas (COBELLI

y RUGGERI, 1983; COBELLI, RUGGERI y cols., 1983). Un modelo más complejo (61 ecuaciones diferenciales no lineales, 178 parámetros) intenta definir la hemodinámica cardiovascular (LEANING, PULLEN y cols., 1983, 1983a). Modelos similares intentan explicar el comportamiento del sistema endocrino (SMITH, 1983), o intentan aplicar el análisis de sistemas dinámicos al estudio cuantitativo de las vías metabólicas generales (CARSON y JONES, 1979, 1979a).

Aunque el valor principal de los modelos complejos se debe a su potencial heurístico, no sólo en un contexto investigador sino también desde el punto de vista didáctico, en algunos casos presentan una clara posibilidad de aplicación clínica, tal como el ejemplo arriba indicado o como el modelo de función renal humana y sistemas asociados (16 ecuaciones diferenciales, 190 parámetros) diseñado para el estudio del equilibrio hidro-electrolítico y ácido-base durante y después de hemodiálisis (LEANING, UTTAMSINGH y cols., 1982).

El primer modelo aplicado en clínica fue el diseñado por JELLIFFE y cols., (1970) sobre su experiencia en farmacocinética de glicósidos digitálicos. Un estudio posterior demostró que la aplicación de las recomendaciones del computador reducía la frecuencia de reacciones adversas a los digitálicos desde el 35 % al 12 % (JELLIFFE y cols., 1972), y a los que siguieron los trabajos en el mismo campo de PECK y cols. (1973), y de SHEINER y cols., (1975). Más recientemente, un grupo de Boston ha incluido en el programa las observaciones no numéricas que los expertos tienden a utilizar para modificar las dosis de digitálicos durante un tratamiento en un paciente determinado (GORRY y cols., 1978). Quizá el mejor programa conocido en esta categoría sea el sistema interactivo desarrollado por BLEICH (1969), destinado al reconocimiento y tratamiento de alteraciones en el equilibrio ácido-base y que posteriormente fue ampliado a las alteraciones del equilibrio hidro-electrolítico (BLEICH, 1971; 1972). Este programa se adaptó, posteriormente, para el control de pacientes en programa de hemodiálisis (LEANING, UTTAMSINGH y cols., 1982), resultando en un modelo de una complejidad extraordinaria. El tercer aspecto que ha provocado la atención de estos sistemas ha sido la fisiopatología respiratoria (MENN y col., 1973).

Un problema general de los tratamientos matemáticos es que dependen de una selección apropiada del modelo a utilizar, de la asignación de valores omitidos a parámetros cuyos valores determinados se desconocen o son inaccesibles, y, por último, de la interpretación del significado clínico de los resultados de un análisis. La interpretación de los resultados debe hacerse tanto en términos de las propiedades de los datos utilizados en el propio análisis y en términos de la situación general, incluyendo factores tales como la historia clínica, terapéuticas incidentes y el curso clínico del paciente. Del mismo modo que con los algoritmos clínicos y los procedimientos matemáticos de los sistemas CADM, las técnicas de análisis matemático no proporcionan en sí mismas la base para la representación y manipulación del conocimiento necesario para componer el modelo e interpretar sus resultados. Pero lo más importante es que cada problema diagnóstico requiere una selección cuidadosa de las reglas que han de gobernar cada modelo, en cada caso específico y que, en la mayoría de las ocasiones, van a significar reglas no paramétricas,

lo que, en principio, posibilita la aplicación de modelos sencillos en situaciones perfectamente delimitadas (VICTOS, 1980).

#### 4) Métodos de decisión teórica

El teorema de BAYES es sólo una de las muchas técnicas que se aplican en el amplio campo del análisis de decisión y que, recientemente, ha despertado un gran interés en cuanto la teoría de la decisión puede aplicarse en Medicina y adaptarse a la automatización. Se han realizado excelentes revisiones en tal sentido: RAIFFA, 1968; GOWARD, 1975; McNEIL, KEELER y col., 1975; SCHWARTZ, GORRY y col., 1973; TAYLOR, 1976, y recientemente en una serie de *Clinical Decision Confernces* en la revista *Medical Decision Making* (GOTTLEIB y PAUKER, 1981). Entre estos trabajos destaca el de HORNUNG (1980), donde justifica la aplicación de una teoría de probabilidades inductivas en la teoría de toma de decisiones en Medicina mediante la aplicación del teorema de FINETTI, por el que la probabilidad inductiva de CARNAP sería interpretada como probabilidad consecutiva del tipo bayesiano.

En términos generales, el análisis de decisión puede considerarse como un intento de manejar valores asociados con elecciones, tanto como probabilidades, con el propósito de analizar el proceso por el que se realizan o toman las decisiones. ZARIN y PAUKER (1984) señalan que el clínico realiza una serie de intentos, implícitos y explícitos, para poder tomar una decisión médica compleja, y donde el análisis de decisión representa un método cuantitativo explícito de toma de decisiones que asume la separación de las probabilidades de acontecimientos de sus valores relativos o utilizados, lo que puede ayudar al clínico ante elecciones difíciles y de compromiso mediante la participación del paciente. SCHWARTZ y col. (1983) identifican el cálculo del *valor supuesto* como el hecho clave en el intento de formalizar el análisis de decisión. GINSBERT (1972), por el contrario, contrasta los problemas de clasificación médica (por ejemplo: el diagnóstico) con problemas más amplios de decisión (por ejemplo: ¿qué debería hacer ante y con este paciente?), y asegura que las decisiones más importantes en Medicina son de este tipo, y que como mejor se abordan es mediante el análisis de decisión. Los conceptos siguientes se encuentran como protagonistas en este campo: 1) *árboles de decisión*: el proceso de toma de decisiones puede considerarse como una secuencia de pasos, en donde el clínico elige un sendero a través de una trama de acontecimientos y acciones posibles. Los nudos de esta red tridimensional son de dos clases: nudos de decisión, en los que el médico debe elegir entre un conjunto de acciones posibles, y nudos aleatorios, donde el resultado no está directamente controlado por el médico, sino que representa la respuesta probabilística del paciente a alguna acción previa. 2) *Valores supuestos* en la práctica real, por los que los médicos realizan decisiones secuenciales basadas en algo más que las probabilidades asociadas a los nudos aleatorios. Por ejemplo, el mejor resultado posible puede no ser el pretendido si los costos asociados con esa opción superan los previstos en opciones alternativas (ante la indicación de una intervención quirúrgica por una hernia, el paciente puede preferir vivir con su hernia que someterse al riesgo de una intervención quirúrgica, una vez que conoce las posibles complicaciones de su enfermedad). Los denominados costos anticipados (financieros,

complicaciones, preferencia del paciente, etc.) pueden asociarse con los nudos de decisión. Utilizando las probabilidades en los nudos aleatorios, los costos en los de decisión y los valores de los diferentes resultados, puede calcularse un valor supuesto para cada opción de la trama. La opción ideal será aquella que maximiza el valor previsto. 3) *Valores espontáneos*: en muchas ocasiones, es muy difícil esclarecer, tanto de médicos como de pacientes, los costos y valores que ellos asocian a las diferentes pruebas y salidas tras la toma de una elección (¿teoría utilitaria?, RAIFFA, 1968), en especial porque el análisis formal requiere la expresión de los diferentes costos en unidades estándar. El método denominado *lotería* es una herramienta útil (PAUKER y PAUKER, 1977). Las inferencias referentes a los valores pueden hacerse mediante la identificación de los porcentajes en una lotería hipotética, donde el médico o el paciente son indiferentes en la relación a la toma de un curso de acción con un determinado resultado, y *apuestan* a un curso de acción que ofrezca el resultado preferible, pero con un riesgo finito de costos negativos significativos si la *apuesta* se pierde. 4) Pruebas de evaluación: dado que las pruebas que subyacen en los nudos de decisión son cruciales en el análisis de la decisión clínica, es de la mayor importancia conocer su valor de predicción en función de las curvas ROC (KOMAROFF, 1979; MNEIL y ADLESTEIN, 1977; PAUKER y KASSIER, 1975; WEINSTEIN y col., 1980).

En 1973, GORRY y col. publicaron los resultados de un programa basado en técnicas de análisis de decisión, para tratamiento de pacientes con fracaso renal agudo. El programa de GORRY utiliza las estimaciones probabilísticas subjetivas que realizan los expertos, en vez de probabilidades derivadas de estudios estadísticos formales. El excelente rendimiento de este programa sugiere la importancia del análisis clínico subyacente a las técnicas teóricas de decisión. Los diferentes pasos de razonamiento en el tratamiento de los casos clínicos han sido disecados en tal detalle, que los pequeños errores en las estimaciones de probabilidad son mucho menos importantes de los existentes en el programa de deDOMBAL, basado en análisis bayesiano (LEAPER y col. 1972). Las técnicas basadas en la teoría de la decisión no están exentas, sin embargo, de problemas.

La metodología de la teoría de la decisión no está carente de problemas. Quizá el más difícil es la enorme cantidad de conocimiento experto necesario, tanto para el análisis de decisiones como en el área del dominio, donde el árbol de decisión va a ser empleado. El propio conocimiento independiente del dominio que emplea la metodología del análisis de decisiones no proporcionar en sí mismo base alguna para la representación de un árbol de decisión que pertenezca a un dominio particular. En resumen, si se estableciera un árbol genérico por un investigador dado de una institución que utiliza procedimientos diferentes, y para la que la sensibilidad y especificidad de las pruebas tiene otra valoración. Por otro lado, el solapamiento, o coincidencia de enfermedades, es otro obstáculo, a menos que se incluyan específicamente en el análisis, ya que los fundamentos bayesianos para muchos de los cálculos se presumen mutuamente exclusivos y agoten las categorías patológicas. GORRY y col. (1973) señalaron que este programa fue también incapaz de reconocer circunstancias en las que dos o más acciones debían ser ejecutadas simultáneamente. Más aún: la teoría de la decisión *per se* no proporciona la clase de mecanismos que el clínico utiliza para enfocar la

enfermedad y obtener una hipótesis diagnóstica inicial, siendo un problema adicional la dificultad de asignar valores numéricos a la vida, salud, etc. (WARNER, 1978). De todos modos, una serie de razonamientos clínicos, basados en estrategias similares, han permitido la aplicación de técnicas de razonamiento simbólico a la toma de decisiones clínicas (KASSIRER y GORRY, 1978).

##### 5) Métodos de razonamiento simbólico

A principios de la década de los 70, investigadores de diferentes instituciones comenzaron simultáneamente la investigación de las aplicaciones potenciales de la *inteligencia artificial* (AI) a los problemas de toma de decisiones clínicas (KLEINMUNTZ y McLEAN, 1968; SCHWARTZ, 1970; WORTZMAN, 1972). Una serie de libros recientes (BARR y FEIGENBAUM, 1982; COHEN, 1982; WINSTON, 1977) revisan el campo general de la AI, así como los de CLANCEY y SHORTLIFFE (1982) y el de SZOLOVITS (1982), revisan las aplicaciones de la AI en Medicina. El término *inteligencia artificial* (ELITHORN y JONES, 1973) incluye generalmente aquellas aplicaciones de la computadora que realizan un razonamiento simbólico, más que un cálculo numérico. Las bases para los programas de razonamiento simbólico, y la base de su potencia, es la utilización de juicios cualitativos (heurísticos), que pueden agruparse en reglas de exclusión, de confirmación y recomendación. Por el contrario, la base para los programas de cálculo numérico es la utilización de ecuaciones analíticas o técnicas estadísticas. La heurística comprende el conocimiento acerca de una parcela de conocimiento tal como el diagnóstico médico. Se utiliza para enfocar la atención del programa de razonamiento sobre las partes del problema que parecen más críticas, y sobre las partes del conocimiento de base que parecen más relevantes (KUNZ y col., 1984). El resultado es que tales programas siguen una línea de razonamiento opuesta a la secuencia de operaciones que se siguen en un proceso de cálculo. Para BUNGE (1983), la heurística es el arte de resolver problemas. No se conocen, dice, recetas infalibles para preparar soluciones correctas a problemas de investigación mediante el mero manejo de los ingredientes del problema, pero pueden darse algunos consejos sobre la manipulación de los problemas para aumentar la probabilidad de éxito: formular el problema con claridad, identificar los constituyentes, descubrir los presupuestos, localizar el problema, seleccionar el método, simplificar, analizar el problema, planear la estrategia, buscar problemas análogos ya resueltos, transformar el problema, modelizarlo y controlar la solución en cuanto a su razonabilidad. Para LAKATOS (1983), la heurística es una poderosa maquinaria para la solución de problemas que, con la ayuda de técnicas matemáticas sofisticadas, asimila las anomalías e incluso las convierte en evidencia positiva, y habla de *poder heurístico* como un término técnico para caracterizar el poder que tiene un programa de investigación de anticipar en su crecimiento hechos que son teóricamente nuevos. Los términos de heurística negativa y positiva se refieren a las rutas de investigación que deben ser evitadas o los caminos que deben seguirse, suministrando una definición primaria e implícita del marco conceptual y, por tanto, del lenguaje del programa.

La publicación de GORRY, en 1973, representa el primer análisis crítico de los métodos convencionales de los sistemas CADM, sirviendo como punto de arranque para el desarrollo de las nuevas técnicas simbólicas. GORRY utilizó su programa de fracaso renal agudo (GORRY, KASSIRER y col., 1973) para mostrar los problemas que aparecían cuando se utilizaba el análisis de decisión como única herramienta, tras analizar algunos de los casos en los que el programa había fallado, pero en donde los clínicos consideraban que había fallado, pero en donde los clínicos consideraban que habían sido bien planteados. Sus conclusiones pueden agruparse en cuatro puntos: 1) el juicio clínico se basa menos sobre un conocimiento detallado de la fisiopatología que sobre ideas generales y de la experiencia, de donde derivan las reglas de actuación. 2) Los clínicos conocen hechos, pero su conocimiento es, en gran parte, un conjunto de juicios. Las reglas que el clínico aprende le permiten enfocar la atención y general hipótesis rápidamente. Tal heurística le permite despreocuparse de detalles adentrándose en el espacio global del problema. 3) Los clínicos reconocen niveles de credibilidad o de certeza asociados a muchas de las reglas que utilizan, pero no los utilizan como conceptos de certeza en una manera estadística formal. 4) Es más fácil para los expertos establecer sus reglas, en respuesta al conocimiento de errores realizados por otros, que general criterios de decisión *a priori*. Sobre la base de tales conclusiones, el grupo de GORRY en el MIT y en TUFTS, desarrollaron nuevos métodos de examen para sus programas de fracaso renal agudo (PAUKER, GORRY y col., 1976). Por todas las limitaciones mencionadas, los investigadores interesados en los sistemas CADM conjuntaron sus intereses en la aplicación de la metodología AI, logrando su extraordinario desarrollo en los últimos años. Un número completo de la *Artificial Intelligence* se dedicó a aplicaciones de la AI en el campo de la Química, la Biología y la Medicina (SRIDHARAN, 1978), estando la mayoría de las aplicaciones desarrolladas sobre la base del sistema *SUMEX-AIM*, que representa un sistema nacional (USA) dedicado por completo a la aplicación de técnicas AI.

Los sistemas CADM se han desarrollado durante la última década en muy diferentes áreas del conocimiento científico, técnico y comercial, mediante la utilización de técnicas de razonamiento simbólico. Tales programas se denominan *sistemas expertos* (CORDIER, 1984), dado que explotan el conocimiento adquirido por expertos y porque resuelven problemas que, pensamos, requieren especialistas humanos para su solución (JOHNSON, 1983). Diagnóstico, pronóstico y tratamiento son los tres componentes básicos, inextricablemente unidos, de la práctica médica, cuyo argumento distingue entre la adquisición de información, la síntesis de ésta (conocimiento) y su utilización para intentar resolver los problemas (competencia) (SCHOOLMAN y BERNSTEIN, 1978). Existen ocasiones en la práctica médica donde la solución de problemas puede abordarse desde un punto de vista categórico y probabilístico, o, dicho de otra manera, determinístico y binario (SZOLOVITS y PAUKER, 1978), cuyo conocimiento puede recogerse, como ya hemos visto anteriormente, en tablas de decisión, diagramas de flujo, árboles de decisión u otras técnicas similares, en las que cada paso del proceso de toma de decisión depende de un criterio claro que se satisface o no. La metodología probabilística incluye aquellas técnicas que pueden caracterizarse como estadísticas o cuantitativas, o que implican variables continuas (WILLIAMS, 1983), y que implican procedimientos tales como



análisis discriminante, formulación bayesiana, teoría de valores predictivos y análisis de decisión (BLEICH, 1975; PATRICK, 1979; PATRICK y col. 1974; ROGERS y col., 1979). Esta metodología resuelve problemas en los que las variaciones de prevalencia pueden determinarse y donde la taxonomía y definiciones de la enfermedad y del tratamiento son estables, con lo que el procesamiento de las variables relevantes y dominantes no ofrece, generalmente, problemas. Tales características se encuentran en situaciones harto frecuentes. Por otro lado, se presentan problemas mal estructurados, donde la complejidad incrementa sobre la base de que se requiere una impresionante cantidad de datos para poder caracterizar la realidad del problema. El problema, por otro lado, tiene una doble vertiente, pues si por un lado las interacciones entre variables puede exceder la capacidad de su manejo, la subpoblación enferma en estudio puede ser excesivamente pequeña y, en ocasiones, representar la unidad (EDWARDS, 1972; FEINSTEIN, 1974, 1974, 1977). Ante estas situaciones, el experto clínico domina la evidencia científica cuando alcanza o toma una decisión, y lo hace sobre la base de que considera tanto la aplicación como la excepción de las reglas (BOSK, 1979). La toma de decisiones en el mundo real implica no sólo una elección entre cursos alternativos de acción, sino también el descubrimiento de aquellas alternativas y el reconocimiento de las oportunidades en que es apropiada una toma de decisión. Los programas de inteligencia artificial toman tal situación como base de partida, para intentar hacer más tratables tales problemas complejos y desordenados, haciendo de la heurística su herramienta de trabajo principal, y donde técnicas probabilísticas no tradicionales tienen su principal aplicación: teoría de la confianza, teoría de la confirmación, teoría de la creencia, lógica indefinida, lógicas plurivalentes, etc. (MICHALASKI, 1973; SHAFTER, 1976; SHORTLIFFE, 1976), y donde el principio de *lo mejor es enemigo de lo bueno* tiene una aplicación justificada. Los programas relacionados con la toma de decisiones clínicas han conformado, sobre la base de su desarrollo, un conjunto de programas de inteligencia artificial caracterizados como *sistemas basados en conocimiento*, *sistemas de inferencia de modelos*, y *sistemas expertos* (ELSTEIN y col. 1978; WATERMAN y HAYES-ROTH, 1978). *El hecho clave de los sistemas basados en conocimiento es la separación consciente del conocimiento básico de un dominio (tal como una especialidad médica) del mecanismo de inferencia utilizado en el proceso de razonamiento.* Mientras que el conocimiento se subdivide en un conocimiento descriptivo o factual y un conocimiento normativo o de procedimiento, las propias estrategias deben estar jerarquizadas. Por último, son requerimientos de los sistemas en discusión: un componente de adquisición de conocimiento; un componente explicativo, y diferentes esquemas de representación de dicho conocimiento, en tramas semánticas, sistemas marcos y sistemas de producción de reglas (WILLIAMS, 1983).

La investigación sobre sistemas expertos ha sido revisada recientemente por DUDA y SHORTLIFFE (1983), donde discuten con detalle uno de los primeros sistemas expertos, el MYCIN (SHORTLIFFE, 1976), que realiza diagnósticos y hace sugerencias terapéuticas en pacientes con enfermedades infecciosas. La entrada al programa MYCIN incluye hechos clínicos tales como información recogida en la historia clínica del paciente, y resultados de las diferentes pruebas diagnósticas. MYCIN, que ha servido de base al programa EMYCIN (*Essential-MYCIN*) y BROOKS, 1983), desarrolla decisiones me-

diante reglas de procesamiento y de producción (BUCHANAN y FEIGENBAUM, 1978; DAVIS y KING, 1976), que describen el conocimiento de la medicina clínica. Las reglas se toman de expertos en enfermedades infecciosas, siendo uno de los hechos clave que tanto el clínico como la computadora son capaces de comprender su significado. La salida o la oferta de *MYCIN* es una sugerencia diagnóstica y una sugerencia terapéutica. A requerimiento del usuario, el programa *MYCIN* identifica las reglas que utiliza para fundamentar sus decisiones, y explica las bases clínicas de sus sugerencias. Programas similares han sido desarrollados por WEISS y col. (1978) para el diagnóstico del glaucoma con posibilidades de ampliarse a la totalidad de Oftalmología (programa CASNET), y por CHANDRASERAN y col. en patología biliar (programa *MDX*) (GOMEZ y CHANDRASERAN, 1981).

POPLE, MYERS y MILLER han desarrollado un sistema denominado *INTERNIST-1*, cuyo objetivo es la cobertura diagnóstica y selección de pruebas de diagnóstico clínico para la totalidad de las enfermedades que conforman la medicina interna (MILLER y col. 1982). El programa utiliza una categorización jerárquica de enfermedades y un sistema guía específico que cuantifica la relación entre síntomas y enfermedades, y una heurística capaz de discriminar entre hipótesis competitivas para alcanzar un diagnóstico de enfermedades concurrentes. *INTERNIST-1* es un proyecto de investigación lejos aún de su aplicación clínica de rutina. La principal limitación del programa es su incapacidad para razonar desde el punto de vista anatómico, y lo limitado de su conocimiento fisiopatológico (PEOPLE, 1982). De todos modos, *INTERNIST-1* es el sistema más capacitado en la actualidad para resolver casos clínicos complejos (MILLER y col., 1982). BARNETT (1982), por su parte, señala que la contribución de *INTERNIST-1* no debe valorarse por sus limitaciones o fallos simplemente, sino por su aportación tanto a la comprensión de cómo el clínico realiza un diagnóstico clínico, como por su ayuda en la práctica. Para BARNETT, el problema es radica en si los modelos AI pueden lograr conclusiones similares a las de un clínico competente, y cómo pueden justificar tales conclusiones de una manera aceptable, tanto desde el punto de vista racional como clínico. *COSTAR* (BARNETT y col., 1979) y *PROMIS* (SCHULTZ y DAVIS, 1979), son dos sistemas similares, el primero orientado a una medicina en régimen ambulatorio, y el segundo, a pacientes hospitalizados.

La mayoría de los programas AI se han desarrollado sobre grandes computadoras, aunque recientemente algunos programas son operativos a niveles más simples: tales son el programa *ONCOCIN* (SHORTLIFFE y col., 1981), que se utiliza en pacientes oncológicos ambulatorios; el programa *PUFF* (AIKINS y col., 1983), que interpreta resultados de pruebas diagnósticas de función pulmonar, o el *SPHINX* (FIESCHI y JOUBERT, 1982), para el diagnóstico de ictericias.

Las técnicas de razonamiento simbólico difieren de otras metodologías, en que las técnicas de computación utilizadas son, aún en la actualidad, experimentales (el primer sistema experto desarrollado -*DENDRAL*- sólo tiene quince años -BUCHANAN y FEIGENBAUM, 1978-), a diferencia de las implicadas en el teorema de BAYES, por ejemplo, que representan técnicas perfectamente establecidas. Los programas AI no han desarrollado todavía métodos adecuados para procesar enfermedades concurrentes

(PEOPLE, 1977; WEISS y col., 1978), valorar el curso evolutivo de la enfermedad (FAGAN, 1979), o la adquisición del adecuado conocimiento estructurado a partir de los expertos (DAVIS, 1977). Por otro lado, técnicas de razonamiento inexacto tienden a desarrollarse y justificarse sobre bases intuitivas (SHORTLIFFE y BUCHANAN, 1975). SZOLOVITS y PAUKER (1978) han revisado algunas de las aplicaciones de AI a la Medicina, y han intentado valorar las ventajas de este joven campo de investigación frente a los problemas reales con que ha de enfrentarse. Entre los problemas, los criterios de terminación se comprenden muy pobremente; frente a esto, algunos de los programas reproducen de manera clara algunos de los estilos de razonar que se han observado en los expertos (ELSTEIN y col., 1978; EDDY y CLANTON, 1982), tal como abandonar una hipótesis y escoger otra alternativa tan pronto como dispone de nueva información que sugiere la nueva posibilidad. Otro problema no esclarecido es la capacidad de un programa AI para comprender su propio conocimiento básico. En efecto, los programas AI tienen la capacidad de *conocer como conocen*, siendo el mejor ejemplo conocido el sistema prototipo denominado *TEIRESIAS* (DAVIS, 1976). Dado que tales programas pueden razonar acerca de su propio conocimiento, tienen la capacidad de desarrollar conocimiento sobre estrategias (por ejemplo: cuándo utilizar y cuándo olvidar hechos específicos del conocimiento médico, para poder proseguir una acción). Tal *metanivel* del conocimiento ofrece una nueva dimensión al diseño de los programas inteligentes de ayuda del futuro.

Debe comprenderse, ante todo, que la medicina clínica no es ni física matemática ni, incluso, fisiología. Representa un campo de acción inconcreto, debido, entre otros, a su lenguaje. Esta situación tiene dos soluciones posibles: por un lado, y tal como indicamos en el apartado dedicado a la modelización de la enfermedad y la relatividad del diagnóstico, es la eliminación del paciente y del clínico como elementos subjetivos de la medicina clínica, y segundo, manteniendo la comunicación deseada en el encuentro clínico, utilizar lógicas de aproximación que *formalicen* nuestro lenguaje inexacto. No parece lógico que el ser humano deba vivir de acuerdo con las normas de la Ciencia, sino que, al contrario, la Ciencia debe operar de conformidad con las normas, posibilidades y limitaciones humanas. La denominada teoría de posibilidad o el razonamiento de aproximación de ZADEH (BELLMAN y ZADEH, 1977; ZADEH, 1965, 1975, 1978, 1979) parecen cumplir con tal condición moral. En este sentido han abordado líneas de aproximación al problema SADEGH-ZADEH (1982) y WECHSLER (1976), a la vez que SHORTLIFFE y BUCHANAN (1975) propusieron un razonamiento inexacto de sistemas en base a los denominados factores de certeza.

## 6) Técnicas integradas

Se han analizado hasta ahora los cinco métodos básicos sobre los que se apoya la toma de decisiones médicas basadas en computadora: algoritmos clínicos, análisis estadístico, modelización matemática, teoría de decisión y razonamiento simbólico. Ninguna de estas técnicas es la mejor para todas las aplicaciones, y algunas de ellas tienen validez donde otras aparecen con posibilidades limitadas. Todo ello ha inducido

el desarrollo de sistemas que combinan múltiples técnicas. WARNER (1980) ha desarrollado el sistema *HELP*, que incluye multitud de algoritmos clínicos, un gran banco de datos, algunos modelos matemáticos y programas que utilizan métodos bayesianos y de análisis de decisión, para generar informes, identificar valores presupuestos de decisiones y llevar a cabo análisis de sensibilidad. El sistema de BLEICH (1972) utiliza técnicas de algoritmos y modelización matemática, mediante una combinación de modelización simbólica de las metas terapéuticas y un modelo matemático de farmacocinética, para recomendar dosis de digitálicos, que fue incorporado por GORRY y col. (1978). Este programa utiliza un método heurístico denominado *modelo específico de paciente*, donde el modelo matemático asociado resulta del análisis heurístico como entrada al programa, y produce resultados cuantitativos, que añade al modelo específico para cada paciente. Otro ejemplo es el sistema *AI/MM*, que representa y maneja un modelo fisiológico del equilibrio líquido y electrolítico. Este programa incluye conocimiento simbólico de la Anatomía y Fisiología, y utiliza descripciones simples matemáticas de los principios básicos de la Física y de la Fisiología (KUNTZ, 1984). El sistema *AI/MM* incorpora, de este modo, la sugerencia de YAMAMOTO y WALTON (1975) de incorporar modelos matemáticos a los sistemas AI.

BLUM (1982) ha trabajado sobre las relaciones causales en una base de datos clínicos. El programa de BLUM, denominado *RX*, es automatizar el proceso de generar y comprobar hipótesis relativas a relaciones causales en grandes bancos de datos. *RX* utiliza conocimiento relacionado con la Medicina clínica para los objetivos indicados respecto a relaciones causales fisiopatológicas. Aunque *RX* no es un sistema CADM en sentido estricto, pueden entenderse sistemas CADM que utilicen la perspicacia de los sistemas AI junto al cálculo estadístico. Dentro de este apartado, podría incluirse el sistema *CADUCEUS* (McMULLIN, 1983), denominado también *INTERNIST-II*, y que no es sino una modificación de la versión original, pero en el que se ha introducido un razonamiento paralelo mediante la utilización de los conceptos *constrictores* que limitan la investigación a un área particular, y se basan en el conocimiento tácito que domina gran parte del ejercicio ordinario del conocimiento práctico (POLANYI, 1958).

Estos sistemas integrados manejan tanto datos del paciente en cuestión como de aquellos otros que pertenecen al mismo grupo de patología, y que han sido ya vistos en la institución donde se encuentra ingresado, con lo que sugieren implicaciones comunes de los datos, tal como lo hace un clínico experto. Pueden utilizar, indistintamente, técnicas de algoritmos, matemáticas, estadísticas, o de análisis de decisión, lo que amplía su utilidad en enfermedades caracterizadas por un mínimo de datos objetivos (analítica, etc.), y que basan su diagnóstico sobre la expresividad subjetiva del paciente (BLOIS, 1983). Los sistemas CADM simples muestran su mayor eficacia en aquellas patologías denominadas de bajo nivel jerárquico (la enfermedad expresa un acontecimiento molecular, fenilcetonuria, por ejemplo; y su diagnóstico se justifica sobre la base de un dato analítico único); en las enfermedades de alto nivel jerárquico, que implican diferentes sistemas fisiológicos, o en las que no existen marcadores de certeza, la posibilidad de un enjuiciamiento formal se desvanece. Esta doble posibilidad ejemplifica el *qué conocemos*, o conocimiento objetivo de POPPER (1972), y el *cómo conocemos*, o conocimiento personal de POLANYI (1958). Todo ello sugiere que el máximo de

eficacia (BELL, 1978) surge de la combinación de dos o más técnicas de procesamiento, en especial de la oportunidad de combinar AI con técnicas cuantitativas de análisis estadístico y matemático, y, potencialmente, con técnicas de análisis de decisión (KUNTZ, y col. 1984).

La utilidad, todavía electiva, de tales metodologías, se opone a las opiniones de aquellos que han desarrollado algoritmos clínicos excluyendo completamente el apoyo de la máquina (SHERMAN y col., 1973; SCHWARTZ y col., 1973; VICKERY, 1974). Por último, es interesante recordar los trabajos sobre la toma de decisiones de sujetos humanos realizados por ELSTEIN y col. (1978), y por EDDY y CLANTON (1982), donde sugieren cómo las decisiones, cuando se mueven desde lo fácil a lo complejo, el estilo de razonamiento se hace cada vez menos algorítmico y cada vez más heurístico; todo ello hacia la utilización de un *metaconocimiento* que permita la construcción de programas que comprendan sus propias limitaciones y estrategias de razonamiento, y que apunten hacia una *ingeniería del conocimiento*.

La aceptación o rechazo de la ayuda de la computadora está determinada no sólo por preferencias y prejuicios del potencial usuario, sino también de la aportación generada por la máquina, que representa un cierto juicio clínico (WHITBECK y BROOKS, 1983). Una de las observaciones más llamativas al efectuar una revisión sobre la amplísima literatura de los sistemas CADM (WAGNER y col. 1978, citan más de 1000 referencias), es que ningún sistema ha sido utilizado con eficacia fuera del ambiente donde fue desarrollado, aun cuando su rendimiento en el lugar de origen se haya demostrado excelente. Una primera explicación pudiera ser el hecho de la variabilidad e imprecisión de los datos médicos (KOMAROFF, 1979). FRIEDMAN y GUSTAFSON (1977) señalan que el principal obstáculo a la aceptación de los métodos computarizados en la práctica radica en los problemas existentes entre el usuario que recoge los datos y la computadora, problema, por otro lado, revisado ampliamente por FOX (1977). Se ha señalado la necesidad, al menos en esta primera etapa, de diseñar las características del programa, de tal manera que hagan aparecer al sistema como una herramienta útil para el clínico más que como un mecanismo dogmático de ofertar decisiones. Debemos insistir en que las decisiones médicas, que incluyen el diagnóstico, pronóstico y clasificación de la enfermedad, se realizan a menudo sobre la base de una información incompleta e insatisfactoria (YU, 1983), pues los datos que son esenciales en la interpretación y que se han recogido fácilmente en un paciente, puede que sean imposibles de obtener, por razones técnicas o éticas, en otros casos; por todo ello, los principios de experimentación controlada son imposibles de satisfacer en la clínica humana. En este sentido, y en un afán de formalizar en lo posible las tomas de decisión y poder unificar criterios de aceptación, se han propuesto una serie de operadores para los conceptos intuitivos de *certeza*, *demanda* y *esfuerzo*, que introducidos en los diferentes modelos propuestos, refuercen los operadores de la lógica modal y acomoden los programas CADM a las limitaciones técnicas y éticas de los estudios médicos; tal vez el denominado *Teorema de sorpresas*, que expresa la relación matemática entre dos características de la experiencia del clínico: prestar atención a todo lo que pueda acontecer en el paciente y hacer planes desde el comienzo ante todo acontecimiento previsible (MOORE y HUTCHINS, 1980). Otras causas de rechazo señaladas son el tiempo consumido y la exigencia de

esquematación y síntesis (STRATSMAN y ROBINSON, 1972). De todos modos, tras la incorporación de técnicas que han proporcionado beneficios objetivos de los sistemas (WATSON, 1974), parece iniciarse una actitud positiva hacia la utilización de los sistemas CADM por los médicos (TEACH y SHORTLIFFE, 1981). Una de las lecciones quizá más relevante respecto a la aceptabilidad es una observación del estudio de MESEL respecto a la aceptación de protocolos oncoterápicos (MESEL y col., 1976), la cual, basada en una observación de ROSATI y col. (1973), puede resumirse en que los médicos darán la bienvenida a las decisiones basadas en computadora cuando se convenzan de que los colegas que utilizan tal metodología les toman una clara ventaja en la práctica clínica, si bien es necesaria una educación en tal sentido (HOWE y col., 1984). Los sistemas POMS (*Problem-Oriented Medical System*) (BISHOP, 1980) aparecen como un intento de conseguir la formación adecuada, desde el punto de vista del médico internista general o especialista, que garantice la posibilidad de una justificación científica de las explicaciones clínicas, y con ello una sistematización del conocimiento que permita una imagen pragmática, basada sobre el conocimiento tácito y que manifieste el razonamiento médico sobre el modelo que PIERCE (1955, 1972) denominó *abducción*, por el cual hipótesis explicativas se reformulan como hipótesis explicativas individualizadas para cada paciente (BLOIS, 1983). PROMIS (1978) y DIALOG (PEOPLE y col., 1975), son dos proyectos basados en este intento unificador, que tienen como antecedente el programa denominado CONSIDER (LINDBERG y col., 1968), desarrollado hace casi 20 años y que fue revisado por BLOIS con el nombre de RECONSIDER (BLOIS y col., 1981).

En nuestros días se reclama un modelo epistemológico de juicio clínico, basado en tres niveles dimensionales independientes (DIAMOND y FORRESTER, 1983): creencia, confianza e información, incorporando este último nivel los conceptos de caos y entropía (BARNOON y WOLFE, 1972; DIAMOND y col., 1981). Cada uno de estos tres niveles da lugar a una metapregunta, cuya contestación -un juicio sobre otro juicio- representa lo que se denomina por DIAMOND (HOFSTADTER, 1979) un *metadiagnóstico*, que asume la heurística expuesta. Por su parte, FEINSTEIN (1983a, b, c y d) reclama el desarrollo de una *clinimetría*, cuyo dominio interesa a los métodos cuantitativos en la toma y análisis de datos clínicos comparativos y, particularmente, en la mejora en esa toma de datos que son distintivos del fenómeno clínico y personal o humano del cuidado del paciente, y donde el requerimiento principal para conseguir la suficiente calidad científica de los datos es la consistencia y reproductibilidad de los procesos de observación y expresión semántica.

En resumen, debemos reconocer que existe una investigación básica en las ciencias de la computación que debe ser realizada en el campo de las aplicaciones médicas, y que tal campo del conocimiento es algo más que una aplicación de las técnicas establecidas de computación a los dominios de la medicina.

# **LO FISICO**

El mundo físico se presenta como la realidad objetiva. No cabe duda de que la medicina se ocupa de hechos reales, objetivos, aunque tales hechos no se interpretan, en ocasiones, como tales, tanto por parte de la persona enferma como por parte del médico que certifica la realidad de la patología. De cualquier modo, y como señala POE "...la ciencia no es sino un cuervo cuyas alas son torpes realidades...".

En cualquier caso, el conocimiento de un hecho permite su comprensión y, en el caso particular de la medicina, permitirá un diagnóstico que soporte un tratamiento oportuno. La *física* de la medicina aporta modelos teóricos, experimentalmente verificables, que permiten acceder a la función, normal o patológica, del organismo. Siguiendo la línea de discusión propuesta, aparece el cerebro como estructura física de la que derivan diferentes modelos y teorías explicativas de su función.

Por otro lado, la repercusión del conocimiento *físico* en la medicina, significa una aportación continuada en el desarrollo de la misma. Si hace tiempo leyes físicas simples soportaron el desarrollo del fonendoscopio, que supuso la primera revolución de la práctica médica, la repercusión del proceso de imagen, la revolución icónica, ha hecho de la imagen médica un nuevo paradigma.

## **A) TEORIAS FISICAS DE LA FUNCION ORGANICA**

La aplicación de los mecanismos matemáticos que intentan explicar las diferentes funciones de la persona exigen un tratamiento físico de las estructuras que, presumiblemente, soportan la hipótesis propuesta. Por otro lado, y siguiendo el esquema apuntado, el estudio quedará enfocado sobre el aspecto más relevante de la persona: su función cerebral, pudiendo servir de introducción al tema la pregunta formulada por YATES (1980): *¿Por qué las neurociencias contemplan a la Física para desarrollar sus teorías?* Las teorías físicas son necesarias, no cabe duda, para comprender la dinámica de la



excitabilidad y capacidad de respuesta de las estructuras sensoriales al estímulo y, en definitiva, de la función cerebral y orgánica global. El diálogo mantenido entre WALTER y YATES (1981) respecto a las teorías cuánticas del cerebro (WALTER, 1968, 1969, 1971), el simposio que organizado por MANDELL, WHYBROW y YATES (1983) trató sobre funciones no lineales y función cerebral, o los diferentes trabajos sobre los efectos de campos electromagnéticos sobre los mecanismos cerebrales (ADEY, 1972, 1980, 1981a, 1981b) son excelentes introducciones al problema que nos ocupa, referente a lo físico de la Medicina.

El cerebro aparece como una trampa para el filósofo. ¿Qué puede conocer el cerebro sobre sí mismo? La experiencia muestra que las leyes de un sistema no pueden comprenderse en su totalidad. Cuando nuestros cerebros actúan tanto como sujetos de la observación como instrumento del análisis, no cabe duda que nos encontramos ante una limitación en las posibilidades de teorizar sobre él (STENT, 1975). Mucho se ha escrito sobre el lugar de las leyes y teorías de la Física en la Epistemología (NAGEL, 1961): ¿no son las leyes inexorables y universales?; o, ¿son siempre las leyes propiedades de las cosas o pueden existir independientemente? De todos modos, existe una serie de mitos alrededor de las teorías científicas que merece la pena intentar suprimir: el primero se originó con BACON, y supone que los científicos descubren teorías mediante la recogida de información, hasta que al percibir ciertas regularidades, derivan a abstracciones que codifican. El segundo mito es que las teorías se abandonan cuando se detectan hechos que las contradicen, y tiene su origen en EDDINGTON (1938). El tercer mito, más de la Ciencia en sí que de la Física en particular, es que la Ciencia es totalmente objetiva, o, por el contrario, totalmente subjetiva; pero esta delimitación es imposible. Las dificultades de este punto están extensamente discutidas en la obra de POPPER y ECCLES (1979) y revisadas por MEDAWAR (1979).

Las teorías físicas se refieren a propiedades de las cosas, por lo que, para especificarlas, es necesario en primer lugar proceder a algún tipo de clasificación de los objetos por medio de sus predicados, de tal manera que puedan definirse descripciones de estados que proporcionen contextos satisfactorios para los cálculos de la teoría. Pero la Ciencia no puede separarse objetivamente de la actividad cerebral, si bien POPPER ha intentado *deshumanizar* la Ciencia a través del *tercer mundo* de las ideas, distinto de la realidad física objetiva y de la consciencia (POPPER y ECCLES, 1979; SINGER, 1974). Por otro lado, tales ideas se imprimen de manera totalmente artificial sobre el fenómeno de que las leyes físicas se regulan, si bien la mayoría de las leyes físicas no diferencian entre causa y efecto. Aquellas que implican conservaciones son isotrópicas en el tiempo o reversibles. Los significados pretendidos por los términos *causa* y *efecto* se expresan más adecuada y precisamente mediante términos técnicos, como condiciones límites o estados iniciales y finales (MARGENAU, 1960), a la vez de la necesidad de separar los conceptos de causalidad total y causalidad parcial (MARGENAU, 1950).

El punto de vista que admite que una ley física es determinística significa que podemos expresar una relación causal sin exigir, necesariamente, que la causa preceda al efecto. Exclusivamente decimos que un conjunto de circunstancias acompañará a otro de una manera fiable y específica (BUNGE, 1976, 1977). Las circunstancias pueden

ser simultáneas en el espacio u ordenadas en el tiempo. Si son secuenciales y el tiempo es anisotrópico, la causa precederá al efecto sobre la base de la definición de los términos. El determinismo reemplaza a la causalidad como acontecimiento, pues el determinismo se adapta más fielmente a nuestra capacidad de predecir. Predicción que podemos basar en una serie de posibilidades: 1) el determinismo de la mecánica newtoniana; 2) la mecánica estadística; 3) el electromagnetismo de MAXWELL, y 4) la mecánica cuántica elemental, que abarca los conceptos de incertidumbre y de fluctuación estadística, y que acepta cuatro tipos de interpretación: a) la interpretación de Copenhagen o visión de BOHR; b) la interpretación restrictiva o conservadora, definida por BUNGE o los positivistas lógicos como REICHENBARCH; c) la interpretación de EVERT-WHEELER-GRAHAN, y d) la interpretación de EINSTEIN.

Comentamos con anterioridad la limitación que representa el protagonismo doble cerebral en su propio estudio. La auto-referencia ha sido considerada siempre como una propiedad aparente de las lenguas naturales, pero con respecto a los sistemas formales representa una limitación. GODEL justificó su teorema de la incomplitud mediante una construcción donde aparecía una metamatemática dentro del sistema formal de referencia, lo que representa un caso clásico de auto-referencia (NAGEL y NEWNAM, 1970). HOFSTADTER (1979) señaló que cuando una auto-referencia indirecta representa una capacidad de un sistema formal potente, pueden presentarse nuevas descripciones del sistema, lo que constituye la base de una nueva dinámica que permita la auto-corrección. Tal posibilidad representa un camino hacia una hermenéutica universal (FERRATER MORA, 1979a) que intenta reducir el mundo físico a estructuras sintácticas básicas (TOTHSTEIN, 1979). A nivel cerebral, donde el problema *cuerpo-mente* (FODOR, 1981) aparece dominando la escena, BUNGE (1977) aporta un tratamiento claro y conciso, sin comprometerse con un reduccionismo radical, ni con un emergismo del mismo tipo, hilismo (FERRATER MORA, 1979b), aunque tampoco es un interaccionismo en el sentido de POPPER y ECCLES (1979). BUNGE acepta el punto de vista racionalista de que la mente es una propiedad emergente del cerebro, que puede explicarse sobre la base del acoplamiento de sus componentes, invocando definiciones de estado aceptables. Quizá el punto más importante aportado por BUNGE sea que el problema *cuerpo-mente* pueda formularse en un contexto contemplado dentro del dominio propio de la ciencia, sin perder su propio interés intrínseco. No cabe duda que un principio de complementariedad epistemológica, en vez de un reduccionismo ontológico, ha de servir como explicación de la complejidad biológica (PATEE, 1979).

### a) TEORIAS DE LA FISICA CLASICA

De acuerdo con la *dinámica newtoniana*, las propiedades cinéticas de un sistema viene dadas por sus ecuaciones de movimiento. Todos los movimientos posibles del sistema pueden predecirse mediante la integración de un sistema de ecuaciones diferenciales simultáneas. Cualquier movimiento del sistema puede especificarse cuando se conocen los valores iniciales de las variables de estado en un momento particular, lo que ROSEN ha aplicado al sistema nervioso (ROSEN, 1969). La esencia del cálculo

descansa sobre el concepto de la ecuación diferencial como la regla por la que el estado de un sistema determina los cambios del estado del propio sistema, quienes, a su vez, determinan su evolución futura, lo que llegó a ser el paradigma básico para cualquier teoría física *rigurosa*: una reducción a una ecuación diferencial.

Determinismo y predicción se unifican. La *mecánica estadística o termodinámica estadística* es aquella rama de la Física teórica en la que las propiedades cuantificables de los acontecimientos macroscópicos se relacionan o pueden predecirse de propiedades de los sistemas microscópicos que componen tales acontecimientos. La mecánica estadística *estados termodinámicos (macroestados) con microestados subyacentes*, y expresa las variables del estado termodinámico como valores estadísticos de micro-observables elegidos a partir de los microestados (ROSEN, 1969). Por su parte, las *leyes de la electricidad y del magnetismo* describen campos vectoriales activos (eléctrico y magnético). ADEY (1980) señala que, aunque la mayoría de las observaciones fundamentales más importantes de los efectos físicos de las radiaciones electromagnéticas se realizaron hace más de 100 años, el conocimiento de dos efectos biológicos ha sido mínimo. Por último, la *mecánica cuántica* es el sistema matemático para describir el comportamiento de diferentes aspectos de la Física, tales como la luz, átomos o partículas subatómicas. El principio de incertidumbre de HEISENBERG es la peculiaridad más importante de esta teoría. El determinismo clásico es incompatible con la mecánica cuántica, que niega la validez de los cálculos hipotéticos, dado que la información requerida es inobtenible (KEMBLE, 1958).

Una vez revisadas las cuatro teorías más importantes de la Física teórica, YATES (1978) señala cuatro niveles de determinismo: absoluto, asintótico, probabilístico e indeterminismo absoluto, a la vez que discute la tesis de HAGEL (1961) respecto a que la mecánica cuántica emplea una definición de estado bastante diferente a la de la mecánica clásica, pero en relación a su propio contexto de descripción de estado, la teoría cuántica es determinística, en el mismo sentido que la mecánica clásica lo es respecto a la descripción mecánica de estado (FREHLICH, 1969). Por exclusión, YATES concluye que exclusivamente una termodinámica estadística combinada con una mecánica no lineal puede aplicarse en una teoría del cerebro en el sentido físico.

D. O. WALTER, por su parte, expone una *panorámica de tipo cuántico del funcionamiento cerebral* en una serie de artículos (WALTER, 1968, 1969, 1971a, 1971b, 1980, 1981), en los que la interpretación de Copenhague de la Física cuántica se compara con el indeterminismo de los estudios cerebrales: ¿Qué sucedería si se pretendiera determinar el estado cerebral mediante el registro de todas y cada una de las neuronas y sinapsas? No cabe duda que los sistemas de registro interferirían la red neuronal, lo que se corresponde con la propuesta de BOHR respecto a los problemas de incertidumbre que plantea la Biología: *"...el intento de realizar una investigación exhaustiva a nivel molecular de las diferentes funciones orgánicas llevaría, indefectiblemente, a la muerte del animal. La investigación sobre organismos vivos exige un alto grado de indeterminación, definido por la mínima libertad, que garantice su supervivencia. La existencia de vida debe considerarse en Biología como un hecho elemental, de la misma forma que en la Física atómica la existencia del cuanto de acción es un hecho básico no derivable de la mecánica física*

*ordinaria...*”. Por otro lado, el problema puede abordarse mediante la aplicación del concepto de *estado coherente* de la teoría láser (HAKEN, 1973), que implica cooperatividad entre componentes: en el láser, entre fotones (BARNES, 1972), y en el cerebro, entre pensamientos.

## b) TECNICAS DE ESTUDIO DE LA FUNCION ORGANICA

Cualquier intento de comprender el funcionalismo cerebral debe plantearse sobre experimentos neurofisiológicos fundamentados, a su vez, sobre algunos conceptos básicos de las Matemáticas, Química y Física. En estas ciencias, las respuestas de un sistema excitado pueden analizarse de manera comprensible, exclusivamente, si se conocen las condiciones iniciales del estado del sistema (en un proceso químico, las cantidades de los productos de la reacción dependen de las condiciones previas en las que se desarrolla la reacción; en mecánica, las oscilaciones de un péndulo dependen de condiciones iniciales, en este caso, del ángulo inicial de fase; en Física cuántica, el nivel de energía de un blanco que es bombardeado es de importancia crítica a la hora de hacer predicciones de las diferentes reacciones nucleares que tendrán lugar). Por otro lado, en todas estas disciplinas, diferentes fenómenos oscilatorios juegan papeles importantes.

El enfoque a la dinámica cerebral implica el registro de la actividad eléctrica cerebral mediante electrodos superficiales en un gráfico denominado electroencefalograma (EEG). El mismo registro obtenido en estructuras subdurales se denomina esteroelectroencefalograma (SEEG). Cualquier cambio eléctrico detectable en cualquier área cerebral en respuesta a un estímulo deliberado se denomina *potencial evocado* (EP). El cerebro es un estado dinámico, cuyo estado cambia continua y espontáneamente. En cualquier instante, cada variable del estado tiene una tasa de cambio que depende, exclusivamente, del estado actual del sistema. Si estimulamos o excitamos un sistema dinámico, para cada estado existirá una excitabilidad diferente, o una susceptibilidad de respuesta variable. Sobre esta base se han diseñado una serie de experiencias sencillas que correlacionan la respuesta cerebral con la actividad eléctrica previa al estímulo, obteniéndose unos registros denominados EEG-EPgramas (BASAR, 1980; BASAR, GONDER y col., 1976a, 1976b). La metodología consiste en el registro del potencial espontáneo pre-estímulo junto al EP que, almacenados en memoria, son tratados mediante programas pre-establecidos (BASAR, 1980), para, mediante una transformación de FOURIER, obtener la amplitud de frecuencia característica de la estructura cerebral estudiada (BASAR, 1971, 1976; BASAR, DEMIR y col., 1977, 1979; BASAR, DURUSAN y col., 1979; BASAR, GONDER y col., 1975a, 1975b, 1975c, 1976). La capacidad de respuesta de una estructura cerebral se define como *resonancia* fuerte cuando EP contiene componentes de frecuencia que pueden existir también en la actividad espontánea (EEG o SEEG), pero que muestra amplitudes desencadenadas por el estímulo. En una respuesta resonante fuerte, los componentes de la actividad espontánea se bloquean en el tiempo, se amplifican, y su frecuencia se estabiliza. Se define un fenómeno de resonancia débil, como aquella respuesta inestable y con débil locali-

zación temporal que presenta un pequeño factor de amplificación. Estos últimos fenómenos suelen ocurrir en intervalos de frecuencia, o durante estados cerebrales, en los que la actividad espontánea representa un estado estacionario, con una actividad regular (BASAR, 1983). Puede apuntarse que existe una relación casi lineal entre el voltaje de la actividad espontánea y el factor de amplificación, así como entre estos y el fenómeno de estabilización (GONDER y BASAR, 1978). Por otro lado, las oscilaciones espontáneas van unidas a la excitabilidad (ROSSLER y KAHLERT, 1979), pudiéndose detectar EEGs comparables a los patrones EP de la misma frecuencia. Se utiliza la expresión *potenciales evocados internos* (i-EP) para describir esos patrones de actividad espontánea, que ocurren aleatoriamente sin estímulo externo alguno (posiblemente originados a partir de lo que se denominan fuentes internas), y que tienen la misma frecuencia, patrón de registro y amplitud comparables que los EPs.

La metodología de estudio presentada, que permite conocer la electrogénesis cerebral, fiel reflejo de su funcionalismo (si bien muestra una estrecha correlación entre el estado cerebral previo a la estimulación y la respuesta) indica que las amplitudes máximas de ésta pueden predecirse a partir de los valores de que la actividad espontánea, si bien su naturaleza probabilística indica que no nos hallamos ante una dinámica de tipo newtoniano. Las fluctuaciones en los *factores de amplificación* son menores que las fluctuaciones en las amplitudes de los EPs. A primera vista, la causalidad en este caso es tal, que podría deducirse de manera inmediata que la respuesta tiene la naturaleza de una mecánica estadística. Sin embargo, tales desviaciones o fluctuaciones no están entre los límites de la teoría estadística pura. A la vista de los resultados obtenidos con la metodología citada y diseñada para desarrollar un formalismo general para el análisis de la capacidad de respuesta cerebral, ¿podría interpretarse que ésta tiene el carácter de la mecánica estadística, y que esta sería la única manera de explicar las fluctuaciones señaladas en dicha respuesta? ¿Existe alguna característica en la capacidad de respuesta cerebral que sugiriese la comparación de los hallazgos con fenómenos del tipo de la mecánica cuántica? Pueden recogerse en la literatura expresiones familiares a la Ciencia teórica que se ocupa de la teoría cuántica, teoría del láser o Física del estado sólido. Tales expresiones son los *fenómenos de resonancia fuerte* (equivalente: *interacciones fuertes* en Física de partículas elementales); *estados coherentes* y tiempos de coherencia (equivalente: *teoría láser*); *ferromagnetismo* y paramagnetismo (equivalente: *Física del estado sólido*), y *matrices cerebrales* (equivalente: *teoría de matrices S*).

### c) OSCILADORES ARMONICOS

Varias son las analogías físicas que pueden utilizarse para describir la relación entre la actividad espontánea cerebral y su respuesta al estímulo sensorial (o propiedades de excitabilidad del cerebro). Comenzaremos por considerar la noción de un *oscilador armónico probabilístico*. La analogía de las oscilaciones eléctricas cerebrales con un oscilador no lineal tiene varias ventajas: 1) permite la relegación de los osciladores simples, en el sentido de la mecánica newtoniana; 2) permite comprender la actividad cerebral conformada en cambios abruptos de fases, lo que proporciona, desde el punto

de vista de la teoría de sistemas, una analogía inicial al oscilador probabilístico; 3) permite tipificar estados y tiempos de coherencia que permitirán la comparación con la Física del láser y la sinérgica, y 4) a partir de las ecuaciones de DUFFING, permite la relación con la teoría de ZEEMAN.

En la búsqueda de la causa de la naturaleza probabilística del fenómeno de resonancia fuerte puede considerarse, en un primer paso, un oscilador armónico simple sobre el que se aplica, en el tiempo cero ( $t_0$ ), una fuerza externa tiempo-dependiente. Para un conjunto de condiciones iniciales dadas en función del tiempo, la solución para el desplazamiento del equilibrio, como una función del tiempo, es única, lo que es verificable en el laboratorio experimental. En este punto debe decidirse sobre la forma de generalización que haga posible elegir algunos parámetros relevantes que permitan el estudio de los componentes de la actividad eléctrica cerebral con ayuda de un oscilador armónico simple. Una posibilidad es hacer a la masa oscilatoria y a la frecuencia de las oscilaciones funciones del tiempo. La ecuación siguiente representa una oscilación armónica simple.

$$(d^2 \psi(t) / dt^2) + \alpha(t) \psi(t) = F(t - t_0) \quad (89)$$

donde  $F(t - t_0)$  es la fuerza externa y  $\psi(t)$  es la desviación del equilibrio. La función  $\psi(t)$  diferencia este oscilador del oscilador armónico clásico. Ahora, para  $t < t_0$  y  $\alpha(t) = \text{constante}$ , podemos escribir la solución como

$$\psi(t) = A \text{sen}(wt + \phi) \quad (90)$$

Esta es la expresión general de onda donde  $A$  es la amplitud,  $w$  es la frecuencia angular, y  $\phi$  es el ángulo de fase.

Para  $t < t_0$ , la función  $\alpha(t)$  es independiente del tiempo, y la solución es del tipo de la ecuación (90). Si  $\alpha(t)$  sufre cambios abruptos, habrá que elegir un nuevo conjunto de  $A$ ,  $w$ , y  $\phi$ . En el estudio de la actividad espontánea (EEG) se elige una constante  $w = w_0$ : frecuencia de la banda central. Por otro lado se estipulan intervalos de tiempo durante los que  $\phi$  permanece constante: tiempo de coherencia. Durante un tiempo de coherencia,  $\alpha$  permanece constante. El análisis de los datos se realiza sobre la base de dos puntos: 1) la estadística del tiempo de coherencia y 2) la fluctuación en los factores de amplificación (de las amplitudes) en los canales de resonancia fuerte a la luz de la información fásica de la actividad espontánea en el instante de la aplicación del estímulo. Para el estudio de la actividad evocada se utiliza la función

$$F(t - t_0) = u(t - t_0) \quad (91)$$

donde

$$\begin{aligned} u(t - t_0) &= 1 \quad t > t_0 \\ &= 0 \quad t < t_0 \end{aligned} \quad (92)$$

Dentro de un tiempo de coherencia de la actividad evocada,  $\alpha(t) = \text{constante}$ , puede escribirse una solución alternativa introduciendo un factor  $C$ .

$$\psi(t) = C + A \text{ sen}(wt + \phi) \quad (93)$$

La justificación y la motivación de introducir una fase fluctuante son las mismas que en el caso de la actividad espontánea. Es posible, en este momento, describir con la terminología de la expresión de onda los componentes espontáneo (EEG) y provocado (EP). Aunque  $w$  permanece constante dentro de los límites de la banda filtrada, sin embargo,  $A$  y  $\phi$  no son entidades predecibles, por lo que puede modificarse el modelo de oscilar armónico por la descripción de una expresión de onda en forma probabilística. Dado que  $\phi(t)$  toma diferentes valores durante diferentes tiempos de coherencia, de tal manera que es probabilística, la expresión de onda puede generalizarse a fin de describir la actividad espontánea

$$\psi\{\phi, t\} = A \text{ sen}(wt + \phi) \quad (94)$$

y la expresión de onda para describir la actividad evocada como

$$\psi\{\phi, t\} = C + A \text{ sen}(wt + \phi) \quad (95)$$

donde  $\phi$  recibe diferentes valores durante tiempos de coherencia diferentes en una forma aleatoria. Los resultados experimentales indican, por un lado, que el estímulo externo fuerza a la actividad eléctrica cerebral en un estado coherente correspondiente a un oscilador armónico simple para un tiempo de coherencia, tras el cual reaparecen las fluctuaciones. Por otro,  $\phi$  de las oscilaciones se comporta determinísticamente durante un corto período, aunque el factor de amplificación (amplitud) se comporta de manera indeterminista.

El análisis de la estimulación del cerebro, que es un *sistema biológico no-lineal auto-estimulador*, permite otras consideraciones. Si la actividad neuronal es un estado de activación regular que resulta de una completa sincronía de funcionamiento, puede esperarse que la estructura excitada presenta una menor capacidad de respuesta. Por el contrario, en un estado de ruido de activación irregular (o estado de activación sincrónica parcial), la capacidad de respuesta será mayor, dado que el número de neuronas que pueden ser afectadas por el estímulo es mucho mayor. En el caso de resonancia fuerte se ha hipotetizado una transición inmediata de grupos neuronales desde una sincronía parcial a una descarga sincrónica casi completa (BASAR, 1980; BASAR, GÖNDER y col., 1976a, 1976b), lo que posibilita la aplicación del comportamiento de un oscilador armónico probabilístico como un modelo teórico para el estudio de la interrelación entre la actividad espontánea cerebral y la respuesta cerebral. En una estructura cerebral dada, en la que existen poblaciones de neuronas con períodos refractarios, la sincronía entre generadores individuales y la existencia de unidades silentes puede describir, en parte, la variabilidad de las amplitudes experimentales, así como la capacidad de respuesta sobre la base de la actividad espontánea. Sobre la base del planteamiento expuesto, el modelo permite la realización práctica del oscilador armónico probabilístico considerado teóricamente.

#### *d) MAGNETIZACION*

La magnetización ( $M$ ) de un material es el momento magnético neto por unidad de volumen (el vector resultante de los diferentes momentos magnéticos atómicos por unidad de volumen). La magnetización inducida (evocada) es proporcional a un campo magnético aplicado ( $B$ ), y se refiere como fenómeno de paramagnetismo. La relación entre la magnetización y el campo eléctrico se denomina susceptibilidad magnética. A temperatura constante, la entropía de un sistema de momentos magnéticos se reduce tras la aplicación de un campo magnético (GEYMAN, LEIGHTON y SANDS, 1963). Se dice que una sustancia es ferromagnética si posee un momento magnético espontáneo (un momento magnético incluso en ausencia de un campo magnético aplicado). Si logramos influir sobre una sustancia paramagnética mediante una interacción que consiga alinear los momentos magnéticos iónicos y atómicos, habremos conseguido una sustancia ferromagnética. De acuerdo con lo anterior, en un sistema en el que los momentos magnéticos estén parcialmente alineados (u ordenados) por la aplicación de un campo, o en una sustancia ferromagnética (sistema en el que los momentos magnéticos están casi perfectamente alineados u ordenados), es de esperar que la magnetización no incremente de manera proporcional ante un incremento del campo. La susceptibilidad magnética será muy baja: es lo que se denomina saturación de magnetización. Por otro lado, en un sistema de momentos magnéticos con alta entropía (desorden de magnetos elementales), la magnetización del sistema será mayor que en un sistema de momentos magnéticos de baja entropía. El registro de los fenómenos magnéticos cerebrales, espontáneos y evocados, así como su posible interpretación, ha sido revisado por REITE y ZIMMERMAN.

Si trasladamos los conceptos anteriores a los resultados obtenidos en el estudio de la dinámica cerebral, podemos exponer la hipótesis siguiente: en un sistema neuronal, en caso de hipersincronía de las unidades operativas, observaremos patrones oscilatorios regulares. Durante tal estado, la estructura cerebral en estudio no responde con factores de amplificación acusados, lo que significa que el sistema presentaba un bajo nivel de entropía. Puede sugerirse que en un estado de hipersincronicidad, las neuronas en cada uno de los subsistemas cerebrales, presentan un estado operativo regular. De acuerdo con ELUL (1975), las amplitudes de las ondas de activación cerebral varían directamente con el número de generadores que operan sincronizados, mientras que las señales originadas a partir de generadores no sincronizados incrementan, generalmente, sólo en un factor de la raíz cuadrada del número de generadores. De manera similar a lo que ocurre en la teoría del magnetismo, a mayor número de generadores neuronales sincronizados y acoplados, menor será el grado de entropía del sistema cerebral (compuesto por un número discreto de generadores), y menor la capacidad de respuesta del sistema. En resumen, en el caso de operatividad espontánea irregular, el sistema responderá con factores de amplificación importantes. Tras el estímulo, el sistema excitado exhibe un período de descargas regulares y una entropía muy baja. Durante este período, el sistema neuronal carece de la capacidad de responder. Las consideraciones expuestas respecto a los niveles de entropía durante los períodos activos de descarga neuronal, irregulares y regulares, se basan, por otro lado, sobre comprobaciones fisiológicas, bioquímicas y



neuroanatómicas. En una estructura cerebral dada, con una neuroanatomía bien definida (sistema reticular mesoencefálico, hipocampo, etc.), la actividad cíclica de diferentes grupos o neuronas individualizadas resulta de acontecimientos fisiológicos que, a su vez, obedecen a acontecimientos bioquímicos y fisicoquímicos, durante los cuales los elementos neuronales alcanzan diferentes estados fisicoquímicos que pueden definirse mediante un conjunto de variables que denominamos variables de los elementos neuronales en el intervalo cíclico. De acuerdo con esta evidencia neurofisiológica, es obvio que el estado de descargas regulares representa un estado de baja entropía (gran número de elementos neuronales de configuración anatómica y fisiológica similar) y que el estado de descargas irregulares representa un estado altamente entrópico (elementos neuronales de distinta configuración neuroanatómica y diferente fisiología) en el espacio fisicoquímico cíclico de la neurona (BASAR, 1980).

Recientemente, ADEY (1981) ha señalado que la aplicación de campos de baja frecuencia, radiofrecuencia o microondas, que afectan al componente de baja frecuencia del EEG, provovan alteraciones de salida de calcio y de neurotransmisores (BAWIN y col., 1973; TAKASHIMA y col., 1979) de las neuronas. Junto al efecto de campos electromagnéticos intrínsecos, LAWRENCE y ADEY (1982) encuentran que los campos electromagnéticos externos influyen marcadamente sobre la transferencia de información en el sistema nervioso, proponiendo un modelo que no sólo indica el papel de la teoría electromagnética en la investigación cerebral, sino que india por otro lado el importante papel de los fenómenos cooperativos en las teorías físicas cerebrales (ARBIB, 1965).

#### e) FENOMENOS DE RESONANCIA

BASAR (1980) indicó la similitud entre el formalismo de los *fenómenos de resonancia* cerebrales (con factores de amplificación elevados), y el fenómeno de resonancia de la producción de partículas elementales en los experimentos de Física de alta energía. La definición de resonancia en Física nuclear es bastante diferente de las resonancias clásicas, en las que el comportamiento de los osciladores se realiza en una forma determinista perfecta. Sin embargo, en Física cuántica se habla acerca de la probabilidad de la ocurrencia de un fenómeno de resonancia en una reacción dada. La utilización del término *fenómeno de resonancia* en los experimentos de BASAR y col. se basó en una analogía, bastante superficial, entre el fenómeno de resonancia en el cerebro y en la Física de partículas elementales (BASAR, GONDER y col., 1975b, 1975c). En el estudio de la actividad cerebral, las resonancias se caracterizan mediante factores de amplificación; en Física de partículas elementales, las resonancias se caracterizan y clasifican por medio de su sección eficaz, que tiene una dimensión, mientras que los factores de amplificación son adimensionales. ¿Cuál es entonces la analogía? Cuando se excita la estructura cerebral existe una probabilidad finita de que tal excitación desencadene una reacción (o descarga) en una parte de la población neuronal. Cada neurona, de forma individual, no reaccionará al estímulo, si: 1) el umbral de excitación se ha elevado lo suficiente para provocar una inhibición neuronal; 2) si la estimulación no es adecuada, o, 3) si la neurona ya se ha disparado espontáneamente, o si la neurona se encuentra

en un período refractario, por haberse disparado inmediatamente antes de la llegada del estímulo. De acuerdo con la analogía apuntada anteriormente respecto a una red de oscilaciones acoplados, la magnitud del factor de amplificación dependerá del número de neuronas que pueden conformar una interacción. No existirá interacción cuando cualquiera de las condiciones señaladas afecte a una población neuronal. En Física de partículas elementales, la fuerza de una reacción depende del número de partículas que intervienen en la interacción (energía de dispersión o producción de nuevas partículas); en dinámica cerebral, la potencia de la respuesta cerebral (o magnitud del factor de amplificación) depende del número de neuronas que podrían interaccionar o responder. Ambos factores (sección eficaz y amplificación) tienen una naturaleza probabilística. Ambos factores dependen del número de estructuras elementales excitadas que soportan (o producen) una reacción. En Física de partículas, las condiciones iniciales de la partícula excitada, y en neurofisiología la amplitud de la actividad cerebral (en otras palabras, en ambas reacciones, la energía inicial), son factores que condicionan la magnitud de la reacción.

### f) FORMALISMO MATRICIAL

En analogía con el fenómeno físico descrito (incluida la magnetización), el *factor de amplificación* se introduce como un nuevo factor o medida. El oscilador armónico simple con un comportamiento determinístico no sería un modelo adecuado para describir esta nueva entidad, que es lo que justifica la introducción del modelo de un oscilador probabilístico. La descripción de las reacciones cerebrales mediante un *formalismo matricial* puede ayudar inicialmente a aumentar la predicción de las respuestas evocadas tras un estímulo y sobre la base de las propiedades de la actividad espontánea. Dada la escasa consistencia de la analogía entre los factores de amplificación de la respuesta cerebral y su pretendido homólogo de las reacciones nucleares, debe buscarse otro formalismo de la mecánica cuántica.

En 1943, Werner HEISENBERG formuló la llamada teoría de la *matriz-S* de interacciones de partículas (HEISENBERG, 1961), en la que intenta admitir, exclusivamente, aquellos conceptos de la teoría de la interacción que tengan un claro significado operacional. La teoría es aplicable a los fenómenos de dispersión o procesos de colisión, y no con la detallada secuencia de acontecimientos que tienen lugar durante los acontecimientos de la mecánica cuántica (BUNGE, 1973). Los hechos cuantificables básicos, de interés en la Física de altas energías, y más particularmente en el estudio de las interacciones fuertes, son las colisiones, o dispersión, entre conjuntos de partículas iniciales y finales, cuyo conjunto representa una matriz-S (BARUT, 1967; FEYMAN, 1962; IAGOLNITZER, 1978). La suposición básica del formalismo matricial-S es que cada sistema físico, considerado en su evolución total como un hecho histórico, puede representarse, antes de sufrir interacción alguna con otros sistemas, como una colección de vectores ( $\phi_{in}$ ) en un espacio de HILBERT ( $H_{in}$ ) inicial, y después que las diferentes interacciones han tenido lugar, como un vector ( $\phi_{out}$ ) en un espacio de HILBERT ( $H_{out}$ ) final. La matriz-S deberá determinar la sección eficaz para la producción o

aniquilación de partículas. La matriz-S puede considerarse también como una función pura que transforma todos los momentos anteriores a la colisión al momento posterior a esta, de acuerdo a

$$\langle | S | \rangle = [ out | in ] \quad (96)$$

La respuesta cerebral puede ser presentada ahora con la ayuda de un formalismo que introduzca tres matrices conocidas como matrices cerebrales (BASAR, DEMIR y col., 1977). Formalismo que pretende una semejanza con la teoría de la matriz-S, que predice la sección eficaz de producción de partículas elementales. Las matrices indicadas se denominan matriz espontánea o matriz-EEG, matriz-EP y matriz de amplificación o matriz-X. Los elementos de la columna matricial, en el caso de la matriz-EEG, representan los valores de la actividad espontánea en un espacio topológico cerebral, o del potencial evocado en el caso de la matriz-EP. Los factores de amplificación para la respuesta cerebral se determinan utilizando las matrices EEG y EP, y que se representan en forma de una matriz diagonal (matriz-X). La verificación experimental de la teoría apuntada, realizada por BASAR (1983), señaló un fracaso completo de predicción en diferentes áreas cerebrales, señalando, para justificar el fracaso indicado (sólo explicable a fenómenos de aniquilación), que existen cuatro factores que influyen de manera decisiva sobre la excitabilidad cerebral: 1) la coherencia global del cerebro (ADEY y WALTER, 1963). Si la actividad espontánea de una estructura cerebral muestra un estado de coherencia y, más aún, si las actividades espontáneas en diversas estructuras cerebrales está en fase, o son coherentes entre sí, el cerebro no posee capacidad de respuesta. En tal caso, pueden esperarse singularidades en la respuesta cerebral. Esta es una manera de interpretar los estados de coherencia tipo láser, formulados por WALTER (1980). El cerebro presenta tal estado de coherencia cuando está realizando funciones de alto nivel. En tales ocasiones el indeterminismo de la respuesta cerebral es muy grande, o, en otras palabras, la predictibilidad cerebral está marcadamente perturbada (GONDER, 1982). 2) El tiempo de coherencia y la regularidad de la actividad espontánea; 3) la magnitud global de la actividad espontánea cerebral (GALBRAITH, 1967), y, 4) las magnitudes de las actividades espontáneas de frecuencias diferentes.

En resumen, los valores esperados de las matrices-S pueden predecirse más fiablemente considerando los cuatro factores indicados, por lo que las matrices-EEG deben ampliarse con el propósito de introducir las coherencias globales y los niveles con el estado coherentes, así como las variables topológicas y de frecuencia. En otras palabras, nuevas variables de estado deben ser introducidas en las matrices-EEG (WALTER sugirió la utilización de *cuaterniones* en 1981).

En relación con el contexto anterior, debe insistirse en las nociones de *determinismo* y de *predicción*, que, por otro lado, presidirán la discusión siguiente. ¿Qué ocurre en un sistema heterogéneo, desorganizado, abierto e interactuante con su exterior, sede de procesos autocatalíticos, de retroalimentación, etc., cuando pasa a operar sinérgica, coherentemente? ¿Cómo *predecir* este comportamiento dado el conocimiento de las partes, de la fisicoquímica de los elementos del sistema, si el comportamiento pertenece al nivel de las relaciones fisicoquímicas que rigen la evolución de las partes? ¿Cómo

entender que un sistema dado evoluciona, sufre transiciones,... y acaba por saber autorreproducirse, etc.? He aquí cuestiones cuya respuesta no es fácil.

Lo que hemos aprendido en Física es que es indispensable separar las etapas de desarrollo de los momentos de transición, en los que una inestabilidad conduce a nueva forma y/o nueva función. En el primer caso, podemos limitarnos básicamente a las leyes *deterministas*, aunque continuamente el sistema sufra fluctuaciones que intenten desestabilizarlo. Aquí pequeñas variaciones en causas originan pequeños efectos. Lo que es muy distinto es cuando en un punto de transición con inestabilidad, los elementos estocásticos (el azar, las fluctuaciones), predominan sobre los deterministas. Y donde aún incluso la disipación, usualmente determinista, puede no jugar un papel únicamente estabilizador del estado anterior. Por eso, puede considerarse que *determinismo* (necesidad) y fluctuaciones (azar) cooperan para hacer *evolucionar* el sistema y para el establecimiento del nuevo estado. Entonces, como antes hicimos notar, pequeñas variaciones en causas suelen producir enormes efectos (*impredictividad*).

Las fluctuaciones espontáneas o forzadas de un sistema le permiten explorar continuamente nuevas posibilidades, nuevos estados a los que podría ir y encontrarse estable, de acuerdo con las ligaduras externas. La *selección* tiene sentido claro inmediato si de entre ellos hay alguno de alcance más rápido que los otros, o alcanza estabilidad relativa más grande, o tiene una estructuración o función menos costosa, o ha sido favorecido por alguna causa externa. Lo importante es que si una fluctuación pasa el nivel umbral de la inestabilidad y se establece dominando a toda otra posibilidad o fluctuación del sistema, entonces el estado de partida desaparece por ser ya inestable, y el nuevo estado (lo que puede ocurrir tras una mutación) toma el relevo en la evolución. Hay que aprovecharse de los *cambios* para *mejorar*, pero no siempre se consigue. Así, el azar, las fluctuaciones en los sistemas complejos, juegan un papel crucial al permitir explorar (aunque sólo sea transitoriamente) alternativas al estado de cada momento y el determinismo, aunque *a priori*, tiende a dejar estable el estado inicial, pasa a ser el mecanismo estabilizador de una nueva situación. Puede que muchas de las leyes macroscópicas (fenomenológicas) sean, básicamente, las mismas, aunque forma y función puedan diferenciarse muy drásticamente de las de la etapa anterior.

Comentemos, por último, la posibilidad estudiada intensamente en la última década de *impredictividad* en sistemas puramente deterministas, al margen de cualquier azar. Las posibilidades que hemos señalado más arriba precisan ser descritas señalando los rangos de variabilidad de las magnitudes que intervienen en la física y química de los procesos. Por eso se habla de fases de la materia, según varían los parámetros y la interacción del sistema con el exterior. ¿Puede un sistema abierto organizado, estructurado... desorganizarse espontáneamente sin que, aparentemente, las fluctuaciones intervengan? Una respuesta afirmativa ha empezado a darse recientemente. Para sencillos modelos y sistemas abiertos, gobernados por leyes no lineales y *suficiente* complejidad, aún sin permitir (al menos en los modelos teóricos) que el azar intervenga, hay sistemas abiertos que pueden evolucionar hacia estados caóticos. Más aún, siendo regidos por leyes deterministas, no hay forma de predecir sus estados futuros a partir de los datos iniciales.

Un sistema perfectamente organizado en determinado momento y lugar puede, con el transcurso del tiempo y variación determinista de sus entradas y salidas, llegar a perder toda su organización, mediante varios mecanismos. Otra posibilidad es la de un sistema cuyo estado se repite periódicamente, y que de pronto, para cambios aparentemente suaves de su intercambio con el exterior, pasa a oscilar con un período doble, luego cuádruple, etc., de modo que al final de la cascada de doblamientos de período llega a no tener período alguno bien definido. El estado de período no bien definido... se dice que es un estado caótico, o sea, un estado que aparentemente funciona como si sólo el azar jugase en el sistema. Y sin embargo, no reside en el azar el origen de ese caos... Más aún, tras ese caos puede haber nueva reorganización (PRIGOGINE, 1969; PRIGOGINE y NICOLIS, 1973; VELARDE, 1983).

### *g) TEORIA DE THOM: MORFOGENESIS*

La limitación de la mecánica clásica fue abordada por POINCARÉ (1982) sobre la base de un punto de vista radicalmente diferente de la dinámica, en el que la representación pictórica reemplazó a la representación simbólica: la imagen de la ecuación diferencial sería un campo vectorial, geometrización que sentó las bases de la *topología* (ABRAHAM y SHAW, 1982), si bien la revolución topológica de POINCARÉ tardaría largo tiempo en desarrollarse. Se consiguieron progresos técnicos de algunos de los conceptos por la escuela matemática rusa, a lo que no siguió el desarrollo deseado de la materia, sino que quedó relegado al campo de la electricidad y de la ingeniería mecánica. Una de las razones fue el que los conceptos cualitativos de la dinámica no eran asumidos por la Física, que aspiraba a un rigor matemático. En el paradigma de una cuantía física, las matemáticas significan exactitud numérica, no formas cualitativas. Los conceptos cualitativos son mucho más aplicables a la Biología. Pero no hubo una Matemática biológica hasta la década de 1983 (con la excepción del libro sobre el Crecimiento y la Forma, de D'ARGY THOMPSON), cuando aparecen los trabajos de LOTKA (1924) y de VOLTERRA (1931) sobre ecodinámica elemental (ABRAHAM, 1984), y los de RASHEVSKY (1940) y TURING (1952) sobre morfogénesis. La aplicación real de la dinámica cualitativa puede acreditarse a René THOM, quien revolucionó la matemática aplicada con el desarrollo de una dinámica cualitativa especialmente adaptada a Biología (THOM, 1975).

En Biología vemos formas, pero no exactitud numérica, por lo que el modelo de soluciones analíticas de las ecuaciones diferenciales que ofrece predicción numérica no es de gran utilidad en Biología dominada por los cambios cualitativos que ofrecen discontinuidad, frente a la continuidad del cálculo. El desarrollo del embrión, por ejemplo, muestra un desarrollo continuo, pero existen cambios cualitativos que implican diferenciación. La solución requeriría una extensión del cálculo, con su metafísica de continuidad y cambios cuantitativos a situaciones de discontinuidad con cambios estructurales, y éste fue el papel de la topología: servir como un lenguaje natural que permite definir los conceptos de forma y cambio estructural. La teoría de THOM se fundó sobre

la idea de que el método fundamental en la modelización es la identificación de formas del proceso, y proponer ecuaciones que puedan explicarse a partir de formas y cambios de forma arquetípicos. La dinámica cualitativa se refiere a formas de movimiento, definidas en una primera aproximación como tipos topológicos de órbitas. Ahora bien, aunque los sistemas biológicos presentan un gran número de grados de libertad, se caracterizan porque sus comportamientos son coherentes u organizados (ABRAHAM, 1984), es decir, sus formas de movimiento presentan una baja dimensionalidad. La Biología se interesa por sistemas que presentan comportamientos asintóticos simples, sistemas cuyas trayectorias se aproximan rápidamente a una forma de baja dimensionalidad, en la que se estabilizan (atractores), que representan las formas de movimiento. Los sistemas biológicos tienen atractores (las formas de los órganos o del individuo son los atractores del desarrollo ontogénico). La existencia de atractores de baja dimensionalidad expresa la capacidad del sistema de reducir, significativamente, el número de grados de libertad del sistema hacia una forma de baja dimensionalidad, principios que han servido de base en el diseño de modelos sencillos, tales como modelos unicelulares, de órganos homogéneos, de distribución uniforme de hormonas (ABRAHAM, 1983b); modelos que han permitido en su desarrollo el diseño de otros más complejos y aplicables en Fisiología, tales como el modelo de fibra muscular y modelo cardíaco (ZEEMAN, 1977), el modelo de un sistema endocrino complejo (SMITH, 1980), o el desarrollo del modelo de KLOMOGOROV, RASHEFSKY y TURING para un anillo celular (ABRAHAM y SHAW, 1982), o del ciclo cardíaco (EKELAND, 1977).

Si el concepto de *atractor* sirve como la definición matemática de forma, también sugiere otra noción clave: el cambio cualitativo de una forma es la *bifurcación* o concepto generalizado de *catástrofe*. La panorámica general de un sistema dinámico puede resumirse: el espacio del sistema se presenta dividido en subespacios abiertos (*valles de atracción*), cada uno de los cuales presenta un único estado de equilibrio dinámico (atractor) y separados por rígidos límites de las *separatrices* y bifurcaciones. La teoría de la bifurcación ha presentado un desarrollo explosivo en los últimos diez años, incluyendo aplicaciones a la mecánica, dinámica de fluidos, dinámica de poblaciones, reacciones químicas, turbulencia, etc. (GUREL y ROSSLER, 1979; HOLMES, 1980; RUELE y TAKENS, 1971).

De acuerdo con ZEEMAN (1977), el cerebro puede contemplarse como integrado por un elevado número de osciladores acoplados, cada uno conformado por millones de neuronas. Es, por otro lado, bien conocido que los osciladores no lineales pueden bifurcarse típicamente de acuerdo a catástrofes de máxima dimensionalidad. De igual modo, las oscilaciones no-lineales inducidas pueden modelizarse mediante las ecuaciones de DUFFIN, a la vez que el modelo de catástrofes de ZEEMAN exhibe soluciones de continuidad catastróficas a frecuencias de resonancia, así como desplazamientos de fase repentinos y simultáneos. Este resumen teórico aparece muy pertinente con la verificación experimental, dado que cambios en la amplitud y desplazamientos de fase repentinos son hechos observables ante frecuencias de resonancias cerebrales, tal como en las descargas epilépticas (ERMENRIUT y COWAN, 1980). En este mismo contexto, la interpretación de los mecanismos de control neuromuscular (GRILLNER, 1976; SELVERSTON, 1980) permiten una interpretación de las diferentes disquinesias debidas

a patología de las vías nigro-estriales (GARFINKEL, 1983). Finalmente, la dinámica cualitativa puede ayudar a proporcionar un lenguaje útil para describir los fenómenos observados en diferentes psicopatías. La obsesión, por ejemplo, sería la aparición de un atractor de estado estacionario (identificado con un exponente característico de LUAPUNOV negativo); por su parte, la esquizofrenia apunta patrones de máxima inestabilidad (exponente de LYAPUNOV positivo). KING (1983) propone un modelo para la dinámica de la transmisión dopaminérgica que conduce a una transición hacia un comportamiento caótico y sugiere que se presenta como un modelo adecuado del comportamiento lábil observado en los esquizofrénicos. SUNDAY (1975) propone una hipótesis explicativa del funcionamiento cerebral sobre un modelo antomo-estructural *real*, que permite acoplar los procesos celulares locales y la dinámica global del comportamiento, y donde contempla a las neuronas no como generadores de pulso discretos conectados en una red lógica, sino como miembros de poblaciones interactivas que generan patrones cooperativos de actividad. Tal supuesto explicaría, desde el punto de vista fenomenológico, la interacción de un fenómeno de onda que se expande espacialmente y una actividad pulsada generada de manera discreta. Para SUNDAY, la psicología de este sistema se adecúa a las ideas de THOM (1975) y ZEEMAN (1973).

Tal concepto de atractor se presenta particularmente apropiado en el contexto de la Biología; más aún, en la investigación cerebral cuando se intenta clasificar las diferentes formas cualitativas del comportamiento, y se trata de inferir posibles mecanismos causales. En el espacio geométrico, los atractores pueden presentarse como: 1) atractores puntuales (*equilibrio estacionario*); 2) un ciclo límite (atractores periódicos, oscilación); 3) un toro (multiperiodico), y 4) caos (aperiodico); conceptos que han sido aplicados en la explicación de la actividad cerebral (FARMER, CRUTCHFIELD y col., 1980), recogida en los gráficos de EEGs, y tanto en situaciones de normalidad como en situaciones patológicas (RUELLE y TAKENS, 1971). Si la estructura cerebral en estudio está en un estado desincronizado (caótico), la excitación (estímulo sensorial) conducirá la actividad hacia un ciclo atractor temporal (ciclo atractor instantáneo en vez de ciclo límite). En este contexto, es interesante el trabajo de WINFREE (1981), que busca alternativas a la interpretación de los ciclos límites de los relojes biológicos. En general, la patología se desarrolla cuando un sistema fisiológico pierde la estabilidad de su modo operativo normal. De ahí que cada patología pudiera comprenderse como una bifurcación definida en el modelo para ese sistema. Dado que los modos normales operativos en fisiología son oscilatorios, podemos esperar que las diferentes patologías sean formas de inestabilidad oscilatoria, capaces de predicción mediante la dinámica no lineal. Podría resumirse que cada modo funcional oscilatorio se asocia con formas características de inestabilidad, apareciendo comportamientos tales como arritmias, disritmias y otros patrones de transformación temporal. En dinámica cardíaca, existen familias de arritmias, fluctuaciones y fibrilaciones; la respiración puede exhibir un patrón anormal tal como el tipo CHEYNE-STOKES, o las apneas periódicas; por su parte, se han señalado diferentes formas de desincronización y disritmias en el sistema endocrino GLASS y MACKEY, 1979). La modelización de los ritmos circadianos, en cuanto predicibilidad de los comportamientos oscilatorios, ofrece otro campo de aplicación en diferentes fisiopatologías (WINFREE, 1981, 1983; KRONAUER, CZEISLER y col., 1982;

WEVER, 1982). Por otro lado, KIRK (1977) ofrece una posibilidad de interrelacionar los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades psicósomáticas, tal como la úlcera péptica, por la teoría de THOM. Una de las aplicaciones prometedoras en Medicina es la denominada *semiología topológica* (KERGOSIEN, 1983), basada en la teoría de catástrofes elementales, y que se ha aplicado a la interpretación de imágenes radiográficas (formas estáticas) y registros periódicos (E. C. G.).

THOM (1975) señala como hecho básico de su modelo el que existen sistemas coherentes de catástrofes (creodos), organizados en arquetipos y que tales estructuras existen como entidades algebraicas abstractas independientes de cualquier sustrato (lo que ha sido foco de críticas a la teoría, ZAHLER y SUSMANN, 1977), aunque sin olvidar que éstos juegan un papel central en la dinámica de tales formas. En particular, si dos sustratos son independientes o están débilmente acoplados, las morfologías de soporte son prácticamente independientes. Durante la actividad mental normal, actúan un gran número de sustratos relativamente independientes entre sí, cada uno de ellos con su propio determinismo o evolución; pero en un sistema tan complejo como el cerebro, el mantenimiento de la independencia espacial de los diferentes dominios es prácticamente imposible de mantener, dada su inestabilidad. Ocurre entonces, ante la incidencia de cualquier factor desestabilizador (tensor), que las interacciones entre ambos sistemas incrementan de tal modo que un arquetipo definido sobre uno de ellos puede extenderse sobre el segundo sistema. Esta secuencia puede llegar a incidir sobre la evolución de su propia dinámica, lo que llega a destruir los creodos -cuyos centros organizadores presentan una marcada codimensión- evolucionan hacia campos más primitivos -más estables-, dando lugar a una dinámica mental sincretística, con estructuras sobresimplificadas denominadas, normalmente, *alucinaciones* (SIEGEL, 1977).

No ha podido establecerse de dónde surgen estas imágenes, pero puede pensarse en la cooperación de la codificación, almacenamiento y recuperación que se da en el proceso de memoria; a la vez que parte del contenido de las imágenes complejas, puede estar influido por estímulos ambientales (tensores o tensión externa). De cualquier forma, la mayoría de los investigadores intentan explicar el cuadro alucinatorio complejo como el resultado de una excitación del sistema nervioso central. La investigación neurofisiológica ha confirmado que las alucinaciones se relacionan, directamente, con estados de excitación y vigilia del sistema nervioso central, relacionándose con una desorganización de la parte del cerebro que regula la llegada de los estímulos sensoriales. Desde el punto de vista del comportamiento, el resultado es un deterioro de la discriminación, basada normalmente en los estímulos sensoriales, junto a una interferencia de imágenes interiores. Los recuerdos normales se reprimen por medio de un mecanismo que actúa como una puerta de flujo de información, que proviene del exterior. Una entrada de información nueva inhibe la aparición y conciencia de las percepciones anteriores y de la información procesada. Si esta entrada decrece o se debilita (alucinógeno), en tanto que permanece la conciencia, se consigue que estas percepciones se liberen y se organicen dinámicamente experimentándose como alucinaciones, sueños o fantasías (SIEGEL y WEST, 1975).



## ***h) TEORIA DE PRIGOGINE: ESTRUCTURAS DISIPATIVAS***

NICOLIS y PRIGOGINE (1977) describieron una formulación unificada de los fenómenos auto-organizados en sistemas complejos (sistemas que implican un gran número de subunidades individualizadas). Tales sistemas pueden presentar, bajo determinadas condiciones, un comportamiento marcadamente coherente que se proyecta más allá de la escala de la subunidad individual. El orden biológico, la generación de luz coherente por láser, la emergencia de patrones espaciales o temporales de actividad en cinéticas químicas o dinámicas de fluidos, o, finalmente, el funcionamiento de un sistema ecológico animal o de una sociedad humana, son algunas de las ilustraciones más significativas de la ocurrencia coherente de fenómenos auto-organizados. Para demostrar el comportamiento coherente en los sistemas físicos, NICOLIS y PRIGOGINE (1977) estudiaron la denominada inestabilidad de BERNARD, introduciendo PRIGOGINE (1978) el término *estructuras disipativas*, para diferenciarlas de aquellas que se encuentran en equilibrio. Las estructuras disipativas proporcionan un claro ejemplo del no-equilibrio como fuente de orden. Surgen en los sistemas que están lejos del equilibrio, y presentan oscilaciones periódicas en las concentraciones de especies intermedias de un proceso, pero ni las situaciones iniciales ni los componentes finales de hallan sujetos a oscilación.

La teoría de PRIGOGINE de las estructuras disipativas y del orden mediante fluctuaciones tiene su origen en los estudios sobre la termodinámica de los procesos irreversibles, en los que observó que existen fenómenos en los que el desequilibrio puede conducir al orden (disminución de la entropía del sistema); es decir, se alcanzan estructuras ordenadas (disposiciones ordenadas de la materia en el espacio y en el tiempo) lejos del equilibrio termodinámico. Puede, por tanto, alcanzarse un estado estacionario que no sea el del equilibrio, estado estacionario que está más estructurado -en el sentido de más ordenado- que lo que correspondería al equilibrio termodinámico (máximo desorden molecular). Este proceso sirve de introducción a uno de los conceptos básicos de la teoría: el de la estructura disipativa. En un sistema abierto, que puede intercambiar energía y materia con el medio exterior, se puede alcanzar un régimen estacionario que presente una estructuración u ordenación distinta a la del equilibrio termodinámico. Estos ordenamientos de la materia, en el espacio o en el tiempo, se denominan estructuras disipativas. La evolución desde un desorden inicial a un cierto ordenamiento final, es el que estudia PRIGOGINE, y es precisamente en sus estructuras disipativas en las que da cuenta de mecanismos mediante los cuales se produce este tipo de evolución. Se han podido establecer las condiciones para la formación y mantenimiento de estructuras organizadas en el seno de un sistema inicialmente homogéneo: 1) que el sistema sea abierto, es decir, que esté sometido a un flujo de materia y energía desde su entorno; 2) que el sistema presente un comportamiento dinámico no lineal. *Estas condiciones son necesarias, pero no suficientes.* Las estructuras organizadas se alcanzan, únicamente, cuando las influencias ambientales (¿tensores?) alteran de tal modo el sistema, que el estado de equilibrio anterior se convierte en inestable, y el sistema evoluciona hacia un nuevo estado, que tiene un carácter cualitativamente diferente del de equilibrio.

Las estructuras disipativas dan cuenta de un proceso de auto-organización. Debe señalarse que las estructuras disipativas tienen una clase de orden dinámico auto-organizado que se mantiene mediante un intercambio continuo de materia y de energía con el entorno; es decir, mediante un metabolismo. Otra noción importante de la teoría es la de *fluctuación*: todo sistema macroscópico presenta un comportamiento medio que resulta del promedio de los constituyentes del sistema. Las fluctuaciones son las separaciones del valor medio. En el estado estacionario, las fluctuaciones son atenuadas; pero si el sistema se encuentra en un estado inestable, las fluctuaciones se amplían, obligando al sistema a evolucionar hasta un nuevo estado estable, al que puede corresponder una determinada ordenación espacial, que da lugar a las estructuras disipativas. La teoría de las estructuras disipativas relaciona, por tanto, entre sí: a) la función o actividad fundamental; b) la estructuración de esta función de manera coherente en el espacio o en el tiempo, con la formación de una estructura disipativa, y c) las fluctuaciones mediante las que se desencadena el proceso que conduce a la generación de la estructura, y bajo la influencia de *tensión ambiental* (inestabilidades que rompen la simetría).

Puede afirmarse que la estructuración supone un nivel de cooperatividad que surge por transición mediante inestabilidad, de modo que, previa a ésta, la materia y energía están distribuidas de forma menos ordenada. Al pasar la inestabilidad, la mayor parte de ambas se organiza espontáneamente. Cerca del punto de transición, suele poder distinguirse entre los modos colectivos del sistema que son estables e inestables. Por encima de la transición los modos estables son dominados por los inestables, y ello permite reduciéndose a los últimos, eliminar numerosas variables del problema. Es para los modos inestables, llamados parámetros de ordenamiento por el físico LANDAU, que se suelen escribir ecuaciones de evolución con términos deterministas (disipativos), y estocásticos (fluctuaciones), de modo que azar y necesidad compiten y cooperan en el paso de un estado antiguo a uno nuevo. La tensión ambiental impide la equiprobabilidad de todas las fluctuaciones permisibles del sistema, e impone cierta direccionalidad al proceso, incluso cierta selección entre las fluctuaciones realizables (VELARDE, 1978; VELARDE y LE LAT, 1980; VELARDE y NORMAND, 1980).

NICOLIS y PRIGOGINE (1977) señalaron que los patrones de actividad asociados al EEG proporcionaban un ejemplo de oscilaciones en estructuras disipativas. Las experiencias de FREEMAN (1975) mostraron que el cerebro de los mamíferos podía responder a excitaciones externas tanto con amortiguación de la actividad, como por oscilaciones mantenidas. De acuerdo con ello, intentó construir un modelo de redes neuronales basado en una serie de consideraciones similares a las que sustenta el concepto de estructura disipativa (KATSCHALSKY, ROWLAND y col., 1974). Aunque no existen estudios detallados en términos de comprender la actividad cerebral sobre la base de los conceptos de las estructuras disipativas, existen algunos ejemplos de estructuras biológicas que se adaptan a la teoría señalada y que pueden aplicarse, al menos en parte, a los hallazgos empíricos señalados en el proceso de activación cerebral. GOLBETER (1980) analizó el comportamiento de dos sistemas biológicos para los que existe evidencia experimental de un comportamiento excitable y oscilatorio: las oscilaciones glicolíticas, y el sistema de señales por cAMP, que controla la agregación periódica del mohó *Dictyostelium discoideum*. GOLBETER y KAPLAN (1976) señalaron que tanto

las oscilaciones mantenidas, como la excitabilidad, estaban íntimamente asociadas a sistemas químicos específicos. En otras palabras, si un sistema enzimático bioquímico muestra oscilaciones u oscilaciones mantenidas, este sistema es también excitable en las frecuencias de las oscilaciones mantenidas. Posteriormente, GOLDBETER y SEGAL (1980) describieron la capacidad de transmitir señales como un ejemplo del contexto más general denominado excitabilidad (la capacidad de un sistema de amplificar una pequeña perturbación de una manera pulsátil). El que un mecanismo único sea el responsable tanto de la excitabilidad como de la capacidad oscilante, se basa en el hecho de que ambos fenómenos ocurren bajo las mismas condiciones en sistemas químicos (EPSTEIN, KUSTIN y col., 1983), tal como la reacción de BELOUSOV ZHABOTINSKY, en modelos de membrana neuronal y en reacciones enzimáticas autocatalíticas controladas por pH. Acontecimientos todos ellos que apuntan al comportamiento rítmico como una de las propiedades universales de los sistemas biológicos (WINFEE, 1980), entre las que destacan el comportamiento de ciertas vías metabólicas como resultado de la regulación enzimática (BERRIDGE y RAPP, 1979; HESS y BOITEUX, 1971). La auto-organización temporal de los sistemas bioquímicos no se limita a un simple comportamiento periódico, sino que se demuestra una variedad de patrones de organización temporal y, en particular, pueden encontrarse dos fenómenos oscilatorios complejos (GOLDBETER y DECROLY, 1983). Para un conjunto de valores (parámetros) dados, el sistema en consideración puede elegir entre dos regímenes periódicos estables, comportamiento que ha sido denominado biorritmicidad (DECROLY y GOLDBETER, 1982), y que representa la contrapartida dinámica de la bioestabilidad, donde coexisten dos estados estables; condiciones que pueden desembocar en una situación de caos, fenómeno que se refiere a un régimen oscilatorio aperiódico, observado tanto en modelos matemáticos (MAY, 1976), como en sistemas físicos y químicos (VIDAL y PACAULT, 1981) y bioquímicos (OLSEN y DEGN, 1977).

Los hechos señalados presentan una excelente analogía con los hallazgos o hipótesis sobre el fenómeno de excitabilidad cerebral y que apunta la aplicación del estudio de estructuras disipativas en dicho contexto. POUGETOUX (1979) propone la aplicación de estructuras disipativas como de la Psiquiatría, como teoría capaz de aceptar el componente biológico y simbólico de los diferentes estados mentales, donde fluctuaciones entre sistemas evolutivamente diferentes, que integran el cerebro humano, darían lugar a estados presemántico o simbólicos que dominan los diferentes cuadros psiquiátricos.

### *i) HOMEOCINATICA*

Junto a la más reciente construcción teórica válida en la interpretación del cerebro como un sistema termodinámico abierto, representada por las estructuras disipativas de PRIGOGINE (1978), la *homeocinética* de IBERALL y SOODAK (IBERALL, 1977, 1978; IBERALL y SOODAK, 1978; IBERALL, SOODAK y col., 1978; SOODAK e

IBERALL, 1978a) se presenta como una teoría especialmente adecuada en el campo de la Biología (YATES, 1980), dado que se refiere a fenómenos cerca del equilibrio. La homeocinética tiene su base en lo que IBERALL denomina una fisiología integradora (IBERALL, 1977, 1978) en la que conceptos de mecánica estadística se desarrollan en un contexto termodinámico, siendo el concepto del campo hamiltoniano la idea unificadora dentro de la noción de sistema. Esta termodinámica de campo o de red (circuito) comprende: 1) descripciones termostáticas, que implican procesos independientes del tiempo; 2) descripciones termodinámicas irreversibles, que implican procesos disipativos y tiempo-dependientes (flujos), y 3) condiciones límites del campo (constrictores no-holonómicos y cinéticos de interacciones atomísticas), lo que permite realizar una descripción espectroscópica de la constelación de procesos periódicos que constituyen los estados vivientes.

Las bifurcaciones que resultan cuando la magnitud de alguna variable incrementa, puede conducir, en esta teoría, a un nuevo dominio estable cercano al equilibrio. Por el contrario, en la teoría de las estructuras disipativas, la variable se aleja más y más del equilibrio a través de sucesivas bifurcaciones. La homeocinética es capaz de explicar determinados aspectos de la información y del lenguaje (1970, 1978), e interviene de manera explícita en fenómenos de transporte (SOODAK e IBERALL, 1978b, 1979), aunque debe esclarecerse si el transporte de información es o no físico, en el sentido homeocinético. No cabe duda que el proceso de información cerebral necesita de una teoría de la información y de una teoría semántica, aunque la representación de la información sea física (LANDAUER, 1976), a la vez que la interpretación de información por las neuronas implica una dinámica. De acuerdo con IBERALL (1977, 1978) y col. (1978), la regulación dinámica implica la interacción entre varios estados operativos estables. En cada estado, el proceso periódico de los diferentes operadores termodinámicos siguen trayectorias de ciclos límites, estando tales operadores lo suficientemente acoplados como para constituir una constelación de osciladores con un espectro de frecuencias que caracteriza cada estado operativo global. El concepto de globalidad debe recalarse, pues el cerebro presenta tanto ritmos como respuestas globales. Por otro lado, el concepto de mecanismos coordinados y osciladores acoplados se presenta en otras estructuras orgánicas (BASAR y WEISS, 1981; GEBBER, 1980). La homeocinética es, por tanto, una teoría independiente de niveles, que permite la teorización de un universo jerárquico, incluida la vida, y dominado por fenómenos de transporte hidrodinámico, proporcionando una teoría física para el estado viviente, a la vez que no es una teoría de la arquitectura de computadoras. La teoría, como otras teorías físicas, fracasa en el tratamiento explícito de sistemas históricos o evolutivos, que están sometidos a procesos de selección a la vez que falla a la hora de proporcionar una interpretación de las propiedades sintácticas y lingüísticas, ni explícita argumentos respecto a las peculiaridades de la simetría cerebral.

De lo expuesto hasta ahora, podemos resumir que el cerebro no es predecible en el sentido newtoniano, pues obedece a funciones probabilísticas, y sólo es parcialmente predecible de manera estadística; es, sin embargo, una aproximación válida, al menos en un primer paso, la de un modelo de osciladores no lineales acoplados, que explicaría tanto las respuestas indeterministas cerebrales de cambios de fase, como los mecanismos

de estabilización de frecuencia. En todo caso, la teoría láser, la susceptibilidad magnética y las estructuras disipativas aportan similitudes válidas, todo lo cual apoya un modelo cerebral basado en la mecánica (aspectos estadísticos y no lineales), y donde el desarrollo de una matriz de estado cerebral permitirá describir los atractores de la actividad cerebral.

### j) LA SINERGETICA DE HAKEN

La *sinérgica* (del griego *trabajar juntos*) significa cooperación (HAKEN, 1983). La sinérgica estudia la cooperación de las partes individuales del sistema en cuanto forman estructuras macroscópicas, espaciales o temporales, auto-organizadas e independientemente de la naturaleza de los componentes (desde la Física hasta la Sociología). El estado de un sistema se describe por un conjunto de variables ( $q_1, \dots, q_n$ ) que se agrupan en un vector de estado  $I$ . Dado que el proceso, en general, depende del espacio y del tiempo,  $q$  es, igualmente, una función de  $x$  y de  $t$ . HAKEN (1984) indica un listado de interpretaciones de los diferentes componentes de  $I$  (números o densidades = fluidos, solidificación; átomos o moléculas = reacciones químicas; campos = láser, plasmas; frecuencias de actividades neuronales = redes neuronales; conjuntos celulares = morfogénesis; flujos de dinero = economía; personas = sociología).

Los procesos pueden realizarse en diferentes geometrías (plano, espacio tridimensional, esfera, espacios multidimensionales, etc.). La metodología de estudio de la sinérgica descansa sobre diferentes paradigmas: *ecuaciones de evolución, inestabilidad, dominancia, parámetros de orden, formación de estructuras e inestabilidad de jerarquías*.

Las *ecuaciones de evolución* resuelven la temporalidad de  $\dot{q}$  (se estudian relaciones del tipo  $\dot{q} = N(q)$ , siendo *r. h. s.* la función no lineal de los componentes  $q_j$ ). Los sistemas en discusión son disipativos y contemplan ecuaciones de la forma  $\dot{q}_1 = -\gamma q_1 + \dots$ . Tales sistemas, por otro lado, contienen *términos de transporte* ( $\nabla$ ) tales como convención, difusión y ondas; a la vez que sufren un control externo (por ejemplo, mediante variaciones en el aprovisionamiento energético), control descrito mediante *parámetros de control*, tal como  $\alpha$  en la ecuación  $\dot{q} = (\alpha - \gamma) q + \dots$ . Por último, en la vecindad inmediata de los *puntos de transición* ( $w$ ) de no equilibrio, las fluctuaciones en las transiciones de fase juegan un papel decisivo, y representan la influencia del nivel microscópico sobre el mesoscópico. Los términos anteriores pueden reagruparse en una ecuación diferencial parcial estocástica no lineal del tipo.

$$dq(x, t) = N(q, \nabla, x, \alpha, t) dt + dF \quad (97)$$

a la que puede aplicarse el cálculo de STRATONOVICH. El carácter *estocástico* implica que la evolución temporal del sistema depende de causas que no pueden predecirse con absoluta precisión. En caso de no existir fluctuaciones (97) se convierte en

$$\dot{q} = N(q, \nabla, x, \alpha) \quad (98)$$

Puede aceptarse que existe una solución de la ecuación no lineal para determinados

parámetros de control dados, lo que en la práctica puede corresponder a un estado estacionario homogéneo; pero el tratamiento apuntado incluye inhomogeneidad espacial y estados oscilatorios. Con el fin de estudiar la estabilidad (o *inestabilidad*) escribimos

$$q(x, t, \alpha) = q_0(x, t, \alpha) + w(x, t, \alpha) \quad (99)$$

Si se acepta que  $w$  presenta un valor muy pequeño, podemos linealizar (98) y estudiar las ecuaciones resultantes en la forma

$$\dot{w} = L(q_0(x, t), \nabla, x, \alpha) w, \quad w = w(t) \quad (100)$$

Si  $L$  es independiente de  $t$ , o depende de  $t$  en forma periódica, o tiene un comportamiento casi periódico, las soluciones pueden escribirse en la forma

$$w^{(j)}(t) = \exp(\lambda_j t) v^{(j)}(t) \quad (101)$$

De esta forma, el comportamiento global de  $w$  está determinado por la función exponencial en (101). Tales soluciones –cuya parte real de  $\lambda$  es positiva– se denominan *inestables*, y aquellas que presentan un exponente  $\lambda$  negativo, *estables* ( $\lambda$  es un exponente de LYAPUNOV,  $\lambda = \limsup_{t \rightarrow \infty} 1/t \ln(\vec{u}(t))$ )

A efectos de solucionar la ecuación no lineal (98) o, de manera más general, su contrapartida estocástica (97), podemos proponer

$$q(x, t) = q_0(x, t, \Phi, (t)) + \sum_j u_j(t) v^{(j)}(x, t, \Phi, (t)) + \sum_k S_k(t) v^{(k)}(x, t, \Phi, (t)) \quad (102)$$

donde  $\Phi$  es un compuesto de determinados ángulos de fase en el caso de un movimiento casi periódico (ver HAKEN, 1983, para el desarrollo de la integración de (102) en las ecuaciones no lineales originales (98)). De manera similar, pueden obtenerse ecuaciones estocásticas para  $u$ ,  $s$ , y  $\Phi$ , a partir de (97).

En las situaciones referidas, puede derivarse el *principio de dominancia para ecuaciones diferenciales estocásticas* con un discreto ruido ambiental. El principio de dominancia presupone, por su parte, que  $s$  (amplitudes de la oscilación de los comportamientos amortiguados) puede expresarse mediante  $u$  y  $\Phi$  (en el mismo tiempo) en la forma

$$s = f(u, \Phi, t) \quad (103)$$

denominándose a  $u$  y  $\Phi$  *parámetros de orden*. El estudio de diferentes sistemas disipativos indica que sólo presentan unos cuantos de tales parámetros, mientras que existen numerosos factores de dependencia. Cuasecuentemente existe una marcada reducción en los grados de libertad, pues todos los comportamientos amortiguados ( $s$ ) pueden expresarse mediante parámetros de orden, pudiéndose obtener un conjunto limitado de ecuaciones de la forma

$$\dot{u} = N(u, \Phi, t) \quad (104)$$

$$\dot{\Phi} = N'(u, \Phi, t) \quad (105)$$

En las proximidades de los puntos de inestabilidad, los parámetros de orden pueden simplificarse de manera considerable, pues, en muchos casos,  $u$  presenta una cuantía mínima. Esto permite expandir el término *r. h. s.* de la ecuación (104) en una serie potencial de  $u$  y conservar, únicamente, los primeros términos importantes. En ocasiones, la dinámica se describe por un único parámetro de orden ( $u$ ). Dado que, en un determinado número de circunstancias, el coeficiente del término cuadrático en  $u$  en el término *r. h. s.* de la ecuación (104) se desvanece. Por razones de simetría, la ecuación paramétrica de orden para  $u$  toma la forma

$$u = \lambda u - u^3 + F(t) \quad (106)$$

donde se incluye una *fuerza de fluctuación* ( $F(t)$ ). Para simplificar, aceptamos que  $F$  es independiente de  $u$ . Dado que esta ecuación no es lineal y contiene una fuerza estocástica ( $F(t)$ ), su solución no es fácil (HAKEN, 1984). HAKEN (1983) introdujo una fuerza de aceleración derivada de un potencial dependiente de  $\lambda$ , lo que permite establecer una *simetría*, la que se ofrece como referencia para la fuerza de fluctuación. El sistema permite, de este modo, la construcción o *formación de estructuras espaciales*.

Cuando las dimensiones de los sistemas que se expanden continuamente superan la dimensión fundamental de las formas en desarrollo, el espectro de  $\lambda$  es prácticamente continuo. En este caso aparecen dificultades matemáticas por el hecho de que no es posible distinguir claramente entre comportamientos amortiguados y no amortiguados. Una manera de obviar esta dificultad puede ser acudir a los paquetes de ondas, lo que a su vez exige que los parámetros de orden, a los que denominados  $\xi$ , dependan no sólo del tiempo, sino también del espacio. Las ecuaciones resultantes se denominan ecuaciones *generales* de GINZBURG-LANDAU. Recuerdan a las ecuaciones *originales* de GINZBURG-LANDAU, de las que se diferencian por referirse a sistemas lejos del equilibrio térmico, y por haber sido derivadas de manera rigurosa, no heurística como las originales (HAKEN, 1984).

La metodología descrita permite estudiar una serie de transiciones que evolucionan hacia oscilaciones más y más complicadas. Si se parte de un estado  $q$  independiente del tiempo, cuando se modifica el parámetro de control, el estado se hace inestable, pudiendo comenzar una oscilación, transición que se denomina una *bifurcación de HOPF*. Si se incluye *ruido* en las ecuaciones originales, el *ciclo límite* en evolución está sujeto a una difusión de fase y a fluctuaciones en su amplitud, parámetros que pueden ser tratados mediante una ecuación de FOKKER-PLANK. Debe señalarse que pueden inducirse transiciones de fase en un sistema alejado del equilibrio por el solo efecto del ruido externo (VELARDE, 1982). Si persiste el incremento del parámetro de control, el ciclo límite puede llegar a ser inestable, incluso a oscilar en las frecuencias básicas que, si son incoherentes entre sí, el movimiento en el espacio de  $q$  puede objetivarse como un *toro*. Si persiste el cambio en el parámetro de control, el toro llega a hacerse inestable,

bifurcándose hacia un movimiento caótico.

La sinérgica estudia, por tanto, el comportamiento de sistemas sometidos a cambios por variaciones en sus mecanismos de control. Este aspecto induce a quienes trabajan en *cibernética* a considerar a la sinérgica desde el punto de vista de la *teoría de control*. Desde un punto de vista más general, tanto la *teoría dinámica de sistemas* como la sinérgica se relacionan con la evolución temporal de sistemas. En particular, las matemáticas interesadas con la *teoría de la bifurcación* observan que la sinérgica –al menos en el momento actual– enfoca su atención sobre cambios cualitativos en la dinámica (o estática) de un sistema y, en particular, sobre bifurcaciones. Por último, la sinérgica puede considerarse como una parte de la *teoría general de sistemas*, pues en ambos campos se pretenden definir *principios generales* bajo los que actúan los sistemas.

Los sistemas sinérgicos operan lejos del equilibrio térmico y puede exhibir propiedades nuevas, tales como las oscilaciones. Mientras que el concepto de variables macroscópicas mantiene su importancia en sinérgica, los que se han denominado parámetros de orden son de naturaleza bastante diferente a los de la termodinámica, que se apoya en la teoría de la información. Termodinámica y teoría de la información son sistemas estáticos, mientras que la sinérgica es, fundamentalmente, dinámica.

Por otro lado, las *transiciones de fase en el no equilibrio* de los sistemas sinérgicos, son mucho más variadas que las transiciones de fase en los sistemas en equilibrio térmico, e incluyen oscilaciones, estructuras espaciales y caos. La teoría de los sistemas dinámicos y su rama especial (a la vez que la más interesante) de la teoría de la bifurcación, ignora las fluctuaciones que, en cambio, se presentan fundamentales en la sinérgica; precisamente en aquellos puntos donde ocurren las bifurcaciones, tales comportamientos implican una dinámica completamente estocástica en el espacio definido por los parámetros espacio-temporales de orden. Todo ello es necesario en el tratamiento de las fluctuaciones, del crecimiento y de la evolución temporal de las formas, aspectos en íntima relación con la *teoría de las transiciones de fase*, lo que permite introducir nuevos conceptos en la teoría de la bifurcación, tales como *fluctuaciones críticas*, *ruptura de simetría* y *reposición de la simetría* mediante fluctuaciones. Como concluye HAKEN (1983a) un hecho destacable en la relación entre la sinérgica y las matemáticas es el orden.

#### ***k) APLICACIONES FISIOPATOLOGICAS DE LA DINAMICA NO LINEAL***

La *dinámica no lineal* ofrece, por tanto, un lenguaje que hace posible describir diferentes aspectos de la función cerebral, pues los conceptos de inermencia, períodos alternantes de comportamiento periódico y caótico, transitividad o fluctuación, tienen cabida en dicho contexto. Puede hipotetizarse que el conjunto de leyes generales que gobiernan los flujos es universal, y que el cerebro es una localización posible de sistemas dinámicos abstractos con distribución espacial. Recordemos que el registro EEG en situación basal normal es un ejemplo de comportamiento caótico, mientras que el registro correspondiente a una crisis epiléptica representa un comportamiento periódico



regular. Esta situación indica que una turbulencia (registro normal), más que representar un estado desordenado, puede corresponder a un fenómeno (cerebro) altamente estructurado, ordenado, e indica la cooperatividad neuronal a nivel de macroscopio. En este mismo marco, quizá la propia satisfacción que experimentamos ante las nuevas estructuras matemáticas, tales como las de LORENZ (1963), o los atractores de ROSSLER (1976), representan una resonancia con representaciones proyectivas de propiedades generales de grupos neuronales excitados en nuestro propio cerebro, donde se ordena de modo temporal. El registro EEG, conseguido tras estas evocaciones, recuerda a diferentes patrones con una amplia base de distribución anatómica que siguen a estímulos condicionados (JOHN y MORGADE, 1969); aunque el fracaso de LASHLEY (1960) de localizar un sustrato anatómico de un proceso de comportamiento definido, representa una prueba negativa respecto a que en neuropsicobiología, el tiempo (período  $\tau$ ) pueda ser la métrica que defina el flujo de un campo vectorial ( $\phi$ ) a lo largo de una órbita ( $w$ ). Sin embargo, OLTON (1976) revisa el problema de la localización cerebral de procesos tales como la memoria espacial, y PHILLIPS, ZEKI y col. (1984) hacen una revisión y discusión de la localización del contexto de funciones de la corteza cerebral, recogiendo los resultados de una reunión que, a tal efecto, tuvo lugar en el Hertford College (Oxford), en agosto de 1981.

La función cognoscitiva,  $f$ , puede considerarse como el marco que dirige el valor  $\times$  durante una serie de unidades  $\tau$ , a lo largo de su curso de solución,  $f(\times) = \phi(\times, \pi)$ , en la que  $f$  dirige  $w$  sobre sí misma. Esta órbita periódica pudiera representar una obsesión fija, o interpretarse como uno de los vértices emergentes en los que podríamos llamar nuestra actividad preconsciente del pensamiento, y que tendría su ejemplo en la hipótesis de FREUD (1958) referente a que diferentes fijaciones se mantienen mediante situaciones conflictivas. En el lenguaje de la dinámica abstracta, una situación conflictiva de este tipo representaría una frontera entre el propio deseo y el sentido de culpabilidad, a modo de una derivada-separatriz que comprende, respectivamente, los subespacios estable ( $E^s$ ) e inestable ( $E^u$ ) del flujo, cuyas intersecciones, en condiciones prefijadas, caracterizarían comportamientos genéricos (PEIXOTO, 1962). SMALE (1967) amplió esta genericidad para difeomorfismos en la región de un punto homoclínico a un número infinito de movimientos periódicos y aperiódicos recurrentes.

Otro ejemplo, esta vez situado en el extremo opuesto del continuo reduccionista, lo representan las ecuaciones de HODGKIN HUXLEY (1952) de la hipótesis iónica del impulso nervioso, donde una ecuación de difusión no lineal se acopla a tres ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden que representan las diferentes especies iónicas que atraviesan la membrana de manera independiente. FITZHUGH (1961) realizó un estudio más dinámico utilizando técnicas topológicas geométricas sobre no-linealidades, demostrando la presencia de separatrices que conduce a un comportamiento periódico, a la vez de una separatriz umbral responsable de la respuesta todo o nada, característica de la reactividad nerviosa. El denominado modelo de FITZHUGH-NAGUMO ofrece una solución inestable del tipo  $e^{\lambda t}$  del proceso de estimulación nerviosa, a la vez que acoplando una bifurcación de HOPF se obtiene una simulación de las descargas repetitivas neuronales inducidas por estimulación (RINZEL, 1978). Un intento geométrico aún más completo de la dinámica de este modelo neuronal ha sido propuesta por

CARPENTER (1979, 1981), quien demostró dos soluciones periódicas regulares. Demostró, por un lado, que todos los modelos basados en la teoría de HODGKIN-HUXLEY (revisada por MULLER y PILATUS, 1982) admiten soluciones imprevisibles. Por otro lado, las diferentes formas presentes durante el funcionamiento cerebral (períodos espaciados de alta actividad neuronal, vórtices de comportamiento explosivo, junto a un fondo cambiante de flujo laminar) semejan a los *estados de intermitencia* de POMEAU y MANNEVILLE (1980) quien los estudió en el contexto de las ecuaciones de LORENZ. La intermitencia en el campo de la turbulencia hidrodinámica ha permanecido como un reto a la descripción cuantitativa desde la observación de LANDAU y LIFSCHITZ (1959), de que las constantes de KOLMOGOROV no eran representativas en el caso de turbulencia homogénea (ECKMANN, 1981). Dentro de la problemática de los sistemas capaces de exhibir un comportamiento caótico, o turbulento, su sensibilidad a cambios en las condiciones iniciales, es una propiedad importante, y que se relaciona con la inestabilidad en el espacio de fases, y con la aparición de atractores. En este contexto, la dinámica de un sistema hacia un comportamiento evolutivo, o hacia el caos, es un problema fascinante. Como indicamos, el estudio de la función neural ha sido conducido, en gran parte, por las teorías de LANDAU, que, desafortunadamente, presentan deficiencias marcadas. Su insensibilidad a los cambios en las condiciones iniciales, su incorrección matemática para los análisis de estabilidad de las soluciones dependientes del tiempo, y su inadecuación a los flujos turbulentos, son sus limitaciones principales. VELARDE (1982a) ha estudiado las diferentes opciones alternativas a la teoría de LANDAU respecto al tratamiento de la intermitencia y caos. Tales son las teorías de LANDAU-HOPF, LORENZ, RUELLE-TAKENS-NEWHOUSE-ARNOLD, MAY-FEIGENBAUM-COLLET-ECKMAN-KOCH, y POMEAU.

Los fenómenos de intermitencia son bastante generales en el comportamiento de diferentes sistemas neuropsicobiológicos, tal como puede comprobarse en diferentes sistemas experimentales en las diferentes fases del sueño en humanos (DEMENT, 1955; KOSHLAND, 1980; MOORE y col., 1966), y cuyo análisis define períodos característicos de recurrencia junto a períodos casi estables del sistema (GERSTEIN y MANDELBROT, 1964). Diferentes trabajos señalan, por otro lado, procesos de excitación complejos tipo POISSON (TUCKWELL y RICHTER, 1978), así como transiciones desde un proceso de POISSON a un estado anómalo intermitente (SAKMANN y col., 1980). Es interesante señalar que la aparición de orden en los sistemas complejos se acompaña por patrones característicos en sus funciones de distribución cuyas propiedades de intermitencia constituyen un gran problema, habiendo sugerido KOLMOGOROV que el campo de disipación de la energía cinética en la intermitencia sugiere una probabilidad exponencial del tipo  $\exp(-\lambda t)$  (KOLMOGOROV, 1972; ORSZAG, 1970). Por su parte, MANDELBROT (1974) señaló la relevancia de la distribución de PARETO-LEVY ( $bt^{-1/\mu}$ ) en el problema de la intermitencia; a la vez que GROSSMAN y THOMATE (1977) demostraron la incidencia de la asimetría en la organización de sistemas críticamente inestables como el cerebro, y YAGLOM (1966) señaló la similitud con las formas probabilísticas de una dinámica de fluctuación-disipación (KUBO y col., 1973). MANDELL (1980) insiste que la distribución de PARETO-LEVY aparece como un descriptor válido,

en ciertas condiciones, de las dinámicas jerárquicas de los procesos cerebrales, donde el parámetro  $\mu$ , o su equivalente la dimensionalidad geométrica, discrimina entre la aleatoriedad de POISSON-GAUSS y la intermitencia (KNAPP, 1982; KNAPP, EHLERS y col., 1982; KNAPP y MALDELL, 1983; MANDELL, 1982, 1983; MANDELL, KNAPP y col., 1983; MANDELL, RUSSO y col., 1982).

La descripción de un sistema diferenciado de dimensiones infinitas puede reducirse a una ecuación diferencial no lineal monoparamétrica sin una pérdida significativa de sus propiedades cualitativas, lo que muestra el poder de un multiespacio de dimensionalidad limitada para conceptuar lo que en un contexto secuencial lineal aparece como un comportamiento evolutivo aleatorio. De igual modo, las características generalizadoras de los números adimensionales son válidas para describir el control paramétrico de su evolución, tal como sucede con la ley general de movimiento de un campo viscoso, como la ecuación de NAVIER-STOKES (WHITEHEAD, 1975):

$$(\partial \mathbf{v} / \partial t) - r^{-1} \nabla \cdot \nabla \mathbf{v} - (\mathbf{v} \cdot \nabla) \mathbf{v} = -\nabla P + F \quad (107)$$

donde  $\mathbf{v}$  es el campo de velocidad del fluido;  $P$ , la presión, y  $F$  la fuerza externa. Utilizando series de FOURIER, LORENZ (1963) y ROSSLER (1976), demostraron un comportamiento cualitativo en sistemas superiores (COLLET y ECKMANN, 1980).

En la ecuación (107) el término  $r$  se hace adimensional, como un cociente de parámetros intrínsecos y de observables, que sirve como una propiedad geométrica, tal como relación, proporción, o semejanza, independientemente de la unidad de medida (MONIN y YAGLOM, 1971). En términos generales,  $r$  puede contemplarse como un balance dinámico entre un numerador que genera no-linealidad (vorticidad) y un denominador que la dispersa y que dentro de un intervalo crítico de parámetros puede producir diferencias dramáticas en la estabilidad del sistema (SHAW, 1981). Actos de impulso y de defensa (multiespacios estables e inestables) interaccionan para configurar patrones psíquicos emergentes como fuerzas jerárquicas cerebrales (FREUD, 1958; MANDELL, 1980). La intermitencia es un hecho común de la hidrodinámica, de la astrofísica o de los sistemas de información, tanto como del cerebro (HISCH, HUBERMAN y col., 1982), donde comportamientos turbulentos intermitentes alternan con períodos de flujo laminar, con temporalidad estadística influenciada por la existencia de ruido (ECKMANN, 1981). Los fenómenos de difusión no lineal, tanto como aquellos que se conforman como flujos regulares en los procesos dinámicos cerebrales puede auto-organizarse en un multiespacio dénsito-dependiente que produce intermitencia) CLAY y GOEL, 1973; CRANK, 1975; GUTH, 1969; MONTROLL y WEST, 1979).

La llegada de la física teórica definió en los sistemas aislados una magnitud física, la entropía, que tenía por característica su incremento monótonico con el tiempo, hasta que alcanzaba su máximo en el equilibrio, cerca del cual una función disipativa cuadrática mantenía las condiciones de simetría requeridas por las propiedades de reversibilidad microscópica (EINSTEIN, 1926; GREEN, 1956; ONSAGER, 1931). Las ecuaciones diferenciales ordinarias ofrecían las soluciones teóricas a los diferentes modelos mecáni-

cistas, pero rápidamente se observó que no ofrecían soluciones adecuadas a los acontecimientos cooperativos, no lineales, del funcionamiento cerebral real, por lo que los sistemas complejos –los sistemas dinámicos generales, tal como el cerebro– fueron tratados mediante matrices multidimensionales para cuya solución, el sistema complejo se descompone en contextos lineales independientes. Esta metodología permite tratar analíticamente las ecuaciones diferenciales donde se hacen necesarias diferentes maniobras algebraicas, para obviar las restricciones de las teorías de los mecanismos neuropsicobiológicos (MANDELL, 1983). Las características de las respuestas psicofísicas (STEVENS, 1975), la íntima relación entre el umbral y la histéresis de diferentes aspectos de la función cerebral (ZEMAN, 1976), o las dramáticas discontinuidades de los procesos psicológicos (ERIKSON, 1950), hablan de flujos no-newtonianos con propiedades viscoelásticas y de membrana; en estos casos, la dinámica abstracta de los sistemas casi turbulentos (ECKMANN, 1981) sirven como representación teórica válida de la dinámica cooperativa de los procesos neuronales, a la vez que la estabilidad del sistema puede conseguirse mediante la utilización de exponentes característicos que describen el comportamiento dinámico del sistema, que puede ser estable a pequeñas perturbaciones en algunas direcciones y no en otras. El teorema de LAGRANGE-DIRICHLET, aplicado a una función potencial monodimensional, indica que en estado de equilibrio, la solución independiente del tiempo de las ecuaciones diferenciales de LAGRANGE es estable a energía mínima; aunque LYAPOUNOV ha señalado que dichas ecuaciones son inestables si la energía potencial no alcanza el mínimo requerido (MINORSKY, 1962). Los exponentes característicos de LYAPOUNOV ofrecen un marco cualitativo más comprensible de la estabilidad del sistema (FARMER, 1982; KAPLAN y YORKE, 1979), sirviendo la dimensionalidad como otro eslabón en la ruta desde una dinámica determinística a una descripción probabilística a través del concepto de estabilidad. En este contexto, mientras magnitudes son susceptibles de adicción, los marcadores cualitativos tienden a ser singularidades discontinuas (STANLEY, 1971). En este dominio ontogénico, el conjunto llega a hacerse diferente, las cualidades se descomponen en sus subespacios y el agrado total de sus proyecciones –que representa la cohesión del grupo– se ordena en un continuo de ecuaciones diferenciales parciales, de acuerdo a la topología de WHITNEY. En este caso, los subespacios cualitativos contienen las dimensiones invariantes del multiespacio, donde la trayectoria juega y determina sus propiedades estabilizadoras (ALEXANDROFF, 1960). Los modelos de THOM de discontinuidades emergentes en sistemas de gradiente dependen exclusivamente, por tanto, de las dimensiones del sistema (THOM, 1975), por lo que el comportamiento observable de una estructura dinámica se configura por la complejidad de su dimensionalidad subyacente (MANIN, 1981); lo que representa el comportamiento social multiplicador entre los elementos del sistema (MANDELL, 1980, 1982; WINFREE, 1980).

KOLMOGOROV (1967) describe dos clases de soluciones para sistemas de energía constante, sobre la base de las topologías mencionadas: como flujo no transitivo, periódico, y como flujo transitivo, aperiódico o caótico. Estas dos clases de sistemas dinámicos manifiestan diferentes sentidos de evolución temporal y respuesta a la perturbación. Representado mediante una ecuación diferencial generalizada, el primer sistema tiene una solución estacionaria en un sistema relativamente insensible a las condiciones

iniciales (MARSDEN y McCracken, 1976); mientras que la segunda clase de sistema responde a la perturbación de las condiciones iniciales, lo que corresponde, tal como indicamos anteriormente, al estudio de las características de un oscilador no-armónico, ue sugiere diferentes clases de estabilidad en los extremos de la bifurcación: 1) un régimen con un estrecho margen de nuevo compotamiento potencial y que mantiene una secuencia que puede bifurcar hacia una casi-periodicidad, o hacia una turbulencia intermitente, o, 2) un régimen cuya estabilidad es más geométrica y estadística (CRUTCHFIELD y HUBERMAN, 1980; FARMER, 1982, FROEHLING, CRUTCHFIELD y col., 1981; SHAW, 1981).

KNAPP (1962) ha demostrado una inducción de la estabilidad en los patrones cinéticos de la actividad de la triptófano-hidroxilasa del cerebro de rata mediante drogas antidepressivas tricíclicas, mientras que, por otro lado, el litio induce un desfase de la actividad del sistema. SCHULTZ, SIGGINS y col. (1981) han demostrado una distribución del tipo  $bt^{-1/\mu}$  característica de un comportamiento descontrolado en los histogramas de las neuronas cerebelosas de la rata bajo la acción de antidepressivos tricíclicos, mientras existe una convergencia a una función de distribución del tipo  $be^{-\mu t}$  inducida por litio, y que se refleja por una desaparición del comportamiento descontrolado. Por su parte, EHLERS, RUSSO y col. (1983) han demostrado que el patrón intermitente del comportamiento explorador nocturno en la rata se intensifica por la acción de drogas tricíclicas y por tratamiento electroconvulsivo, mientras que revierte a un patrón espacio-temporal aleatorio por litio. WEHR y GOODWIN (1979) han demostrado un incremento en la frecuencia de episodios maniaco-depresivos (intermitencia) en pacientes bipolares en tratamiento con antidepressivos tricíclicos para los que el litio aparece como una droga preventiva específica. Cambios inducidos por litio en los patrones enzimáticos, metabólicos, neuronales, EEG, motores y del comportamiento cognitivo son constantes con tales hallazgos (KNAPP, 1982; KNAPP, EHLERS y col., 1982; KNAPP y MANDELL, 1979, 1980, 1983; MANDELL, 1982; MANDELL y KNAPP, 1979; MANDELL, RUSSO y col., 1982) MANDELL (1983) ha sugerido una serie de propiedades para estados mixtos con potencial reducido para la emergencia de coherencia de fase, entre los que destacan la sensibilidad y estabilidad características de un sistema con una distribución aleatoria de fase (WINFREE, 1980). Señala, de igual modo, que los antidepressivos tricíclicos inducen al acoplamiento de fase de los procesos neuropsicobiológicos, al igual que lo hace el tratamiento electroconvulsivo (acoplan los diferentes componentes estructurales del sistema), mientras que el litio desacopla tales interrelaciones cooperativas. Tales resultados soportan la hipótesis de que el comportamiento estilístico del hemisferio dominante (izquierdo: analítico-causal; derecho: geométrico-intuitivo) y el carácter cualitativo de la dinámica temporal del sistema global (intermitencia de fase-aleatoriedad topológica) interaccionan para configurar los aspectos globales que configuran la personalidad humana y su estabilidad (MANDELL, 1983). Desde un nivel filosófico, la intermitencia representa dos estados disjuntos alternantes, mientras que la transitividad métrica sólo uno. El poder clínico del placebo médico y la confianza pueden representar formas funcionales de la unidad topológica de la transitividad métrica.

## 1) TEORIA GENERAL DE SISTEMAS Y ESTRUCTURA FUNCIONAL

El conocimiento actual en neuropsicofarmacología, neuroanatomía y comportamiento, señala que el cerebro de los mamíferos presenta una asimetría generalizada, aunque limitada, y que se exagera, por ejemplo, en determinadas psicosis. Parece que existe algún grado óptimo de asimetría para que tenga lugar una función cerebral normal, pues una simetría perfecta no proporcionaría al cerebro la suficiente riqueza computacional para resolver problemas espaciales; al contrario, una asimetría muy marcada afectaría al control motor. En 1972, ANDERSON sugirió que el debilitamiento de la asimetría era la base de un universo jerárquico, donde una simetría enmascarada domina el mundo de la física moderna (ROSEN, 1978), siendo la asimetría aparente en el mundo biológico y, específicamente, en el mundo cerebral (DENENBERG, 1983). La *teoría general de sistemas* (BERTALANFFY, 1976, 1979) proporciona la herramienta adecuada para intentar comprender al cerebro como un sistema funcional unitario (LASZLO, BERTALANFFY, 1981), cuya desestructuración conduce a situaciones excepcionales (MOOR, 1982).

### 1) Geometría fractal

Previamente a la discusión del denominado paradigma de sistemas, plantearemos, por su incidencia sobre los problemas de simetría, a la denominada *geometría fractal* (del latín *fractus*, irregular, siendo el verbo correspondiente *frangere*, romper, hacer trozos irregulares) (MANDELBROT, 1977). La geometría fractal se refiere a estructuras reales, en las que tanto la regularidad como la irregularidad tienen carácter estadístico. Un sistema presenta una simetría fractal cuando la dimensión de HAUSDORFF-BEISCOVITCH ( $D$ ) es mayor que su dimensión topológica ( $D_{\tau}$ ). Tal concepto ha sido aplicado a problemas de superficie-volumen en diferentes órganos y sistemas, tales como el cerebro (JACK, NOBLE y col., 1975), alveolo pulmonar WEIBEL, 1979), membranas subcelulares del hepatocito (PAUMGARTNER y WEIBEL, 1981), arterias y venas, etc. Por su parte, FARMER (1982a) aborda la problemática de la dimensión fractal en los sistemas dinámicos caóticos, entre los que apunta la evolución, electroencefalograma y pensamiento creativo, e indica que el ser humano presenta muchas de las propiedades de las ondas caóticas metaestables.

### 2) Paradigma de sistemas. Simetría.

En el contexto histórico definido por la aparición de áreas de estudio como la *informática*, la *cibernética* y la *teoría general de sistemas*, hace su aparición la *dinámica de sistemas*, a la que cabe considerar como una metodología específica inmersa en el movimiento filosófico, científico y técnico que representan aquellas tres áreas mayores. El conjunto de todas ellas constituye la manifestación del llamado *paradigma de sistemas*, empleando el término paradigma en el sentir de KUHN (1962) en su teoría de las

revoluciones científicas. El paradigma de sistemas está formado por los métodos científicos de estudio de los problemas del mundo real que adoptan una óptica globalizadora, (holística), por oposición a los métodos del tipo analítico y reduccionista; pues lo que interesa es la consideración de las unidades que resultan de la interacción entre las partes, y no el análisis de las partes aisladas.

La dinámica de sistemas (FORRESTER, 1961, 1968, 1971; MEADOW, 1970) está basada en un análisis de la estructura del sistema real considerado, con el objetivo de estudiar cómo la estructura genera comportamiento. Por otro lado, la dinámica de sistemas ha hecho especial énfasis en el estudio de situaciones de las que se dispone de un importante conocimiento de tipo cualitativo, pero se carece de suficiente conocimiento cuantitativo. Resultan especialmente relevantes, en el contexto que estamos comentando, los resultados recientemente desarrollados en torno a la teoría cualitativa de las ecuaciones diferenciales, especialmente los relacionados con la teoría de bifurcaciones y la teoría de catástrofes (POSTON y STEWARD, 1978). Tras la publicación del libro de THOM (1977), han aparecido en la literatura numerosas aplicaciones prácticas de la teoría (WILSON, 1981; ZEEMAN, 1977), ofreciendo la obra de SAUNDERS (1980) una excelente introducción a la misma, cuya aplicación en el contexto biomédico hemos expuesto páginas atrás. En este sentido, cabe traer también a colación los trabajos de PRIGOGINE y su escuela de Bruselas, sobre la formación de estructuras espaciotemporales (NICOLIS y PRIGOGINE, 1977; PRIGOGINE, 1977, 1980; PRIGOGINE y STENGERS, 1979), cuya aplicación biomédica hemos también expuesto con anterioridad. Aunque los trabajos de ambas escuelas nacen de problemas completamente diferentes, la de THOM, de carácter marcadamente matemático, mientras PRIGOGINE lo es físico, cabe considerarlos como manifestaciones complementarias del estudio de problemas, donde lo cualitativo es fundamental, siendo la característica esencial de tales sistemas reales su no linealidad.

La teoría de sistemas concierne, por tanto, a problemas de complejidad organizada, e intenta comprender las propiedades y principios de la totalidad, por lo que la organización y jerarquización (WEISS, 1971) es el objetivo de dicha teoría (BERLINSKI, 1976; EDEN, 1977), en íntima relación, como ya indicamos, con la sinérgica. Aparece, por tanto, como herramienta adecuada en el estudio tanto de la integración fisiológica en general (ADOLPH, 1979; TALBOT y GESSNER, 1973), como del cerebro en particular (WEISS, 1969).

El concepto de un mecanismo de *retroalimentación negativa*, o acoplamiento, es una idea central en los sistemas óptimos de control. WEISS (1969) ha definido un sistema en términos de las relaciones entre las partes componentes y el resultado global del sistema. Si los componentes de un sistema son  $A, B, \dots, N$ , podemos observar la variabilidad de las diferentes partes en el tiempo y obtener sus varianzas, designadas como  $s_A^2, s_B^2, \dots, s_N^2$ . La salida del sistema como un todo, que llamaremos  $W$ , puede ser también observada en el tiempo, a la vez de calcular su variabilidad. Este valor se denomina  $S_W^2$ . WEISS (1969) señaló que "...un conjunto complejo es un sistema si la varianza de los acontecimientos de la colectividad total es significativamente menor que la suma de las varianzas de sus constituyentes...", lo que expresó en la forma

$$S_w^2 = \sum (S_A^2 + S_B^2 + \dots) \quad (108)$$

Esta descripción propuesta por WEISS puede reescribirse estudiando el caso límite en el que exclusivamente están implicados dos componentes, a los que pueden denominarse  $R$  y  $L$ :

$$S_W^2 = (S_R^2 + S_L^2) \quad (109)$$

Tal desigualdad es equivalente, bajo ciertas condiciones, a la siguiente ecuación:

$$S_W^2 = S_R^2 + S_L^2 - 2r_{RL} (S_R S_L) \quad (110)$$

Puede aceptarse que  $W = R - L$ , y que  $W' = R' - L'$ , siendo los términos primos desviaciones de las medias de sus distribuciones respectivas, pudiendo aceptarse

$$\sum W'^2 / N-1 = \sum (R'-L')^2 / N-1 = (\sum R'^2 / N-1) + (\sum L'^2 / N-1) - (2 \sum R'L' / N-1) \quad (111)$$

El término de la izquierda es la variante de  $W$  y los tres términos de la izquierda son, respectivamente, las variantes de  $R$  y  $L$ , y el doble de la covarianza de  $RL$ , por lo que

$$S_W^2 = S_R^2 + S_L^2 - 2 r_{RL} s_R s_L \quad (112)$$

$r_{RL}$  es el coeficiente de correlación de PEARSON entre las partes componentes  $R$  y  $L$ , obtenidas en un dominio temporal. La ecuación (110) es también la fórmula para la varianza de una diferencia y se utiliza normalmente en estadística cuando uno tiene que obtener el error estándar de una diferencia entre observaciones correlativas (ZARROW, PHILPOTT y col., 1968); ecuación que deberá ser contrastada con las ecuaciones para la varianza de una diferencia o de una suma en que no hay relación entre los componentes, y con la varianza de una suma donde existe relación entre las partes componentes, ecuaciones que son, respectivamente,

$$S_W^2 = S_R^2 + S_L^2 \quad (113)$$

$$S_W^2 = S_R^2 + S_L^2 + 2 r_{RL} s_R s_L \quad (114)$$

Sobre la base de este planteamiento, DENENBERT (1980) considera que la ecuación (110) es la ecuación de sistemas para el caso especial en que sólo existen dos componentes. Para el caso general en el que existen  $N$  componentes, se aplica la fórmula

$$S_W^2 = w_A^2 s_A^2 + w_B^2 s_B^2 + \dots + w_N^2 s_N^2 - 2r_{AB} w_A s_A w_B s_B + \dots + 2r_{(N-1)N} w_{(N-1)} s_{(N-1)} w_N s_N \quad (115)$$

donde  $w_A, w_B, \dots, w_N$  son los pesos que toman los valores de +1 ó -1



WEISS (1969) señala que la característica básica de un sistema es su invarianza esencial más allá de los flus variantes y de las fluctuaciones de sus elementos o constituyentes. Otra característica importante es que la operación de comparar dos señales, que son conmensurables, es un hecho esencial de un sistema de retroalimentación negativo lineal y canónico (MILHORN, 1966). Es posible crear las condiciones experimentales necesarias que permitan utilizar las ecuaciones para investigar la hipótesis que el fenómeno bajo observación puede considerarse como un sistema, según la definición por WEISS (1969).

Aunque este planteamiento es de fácil aplicación a sistemas físicos simples, es a menudo difícil o imposible de aplicar a sistemas biológicos complejos, o al estudio del comportamiento. DENENBERG (1980) ha aplicado este planteamiento al estudio de la *lateralidad cerebral* en un intento de señalar si los hemisferios derecho e izquierdo operan en forma de sistema en su expresión como comportamiento. El método básico es el desacoplamiento o extirpación quirúrgicos de uno de los hemisferios cerebrales, a la vez que se somete al animal a un patrón prefijado de manipulaciones (CAMPBELL, ZARROW y col., 1973; DENENBERG, 1964; DENEGERG, GARBANATI y col., 1978; DENEGERG y ZARROW, 1971; ZARROW, CAMPBELL y col., 1972; ZARROW, PHILPOTT y col., 1968). La contrastación experimental de la hipótesis planteada ha permitido definir tres parámetros principales de funcionamiento cerebral: *acoplamiento interhemisférico*, *activación hemisférica*, e *inhibición interhemisférica*, que definen las propiedades de *lateralidad y especialización hemisférica* (HEILAN y WATSON, 1977; STUDDARD-KENNEDY y SHANKWEILER, 1970).

La lateralización cerebral del fenómeno del comportamiento fue demostrada por primera vez en una especie no humana en 1970, cuando NOTTEBOHM demostró que el nervio hipogloso izquierdo controlaba el canto en determinadas especies de aves. Sin embargo, predominaba la idea de que la lateralización, o asimetría cerebral, era un acontecimiento distintivo de la especie humana, a pesar de los trabajos de DEWSON (1977) en primates. La demostración definitiva de la especialización funcional hemisférica como acontecimiento universal se debió a DENENBERG, GARBANATI y col., (1978), en sus estudios sobre rata, y a los de PETERSEN, BEECHER y col., (1978) en primate. Desde entonces, se han señalado pruebas contundentes respecto a la lateralización o asimetría estructural y funcional en diferentes especies de aves, roedores y primates (DENENBERG, 1981), aunque LEVY, aún en el año 1979, mantenía que la lateralización hemisférica era un acontecimiento típicamente humano. De todos modos, existen diferencias conceptuales importantes entre la asimetría de un individuo y la asimetría de una población (si la población es asimétrica, los individuos que la componen presentarán, de igual modo, asimetría individual; aunque lo contrario no es necesariamente verdad (COLLINS, 1977)). La distinción entre población e individuo es importante por varias razones: 1) la lateralización a nivel de población puede interpretarse como que el proceso evolutivo ha sido operativo; 2) la lateralización individual sin la concomitante asimetría de la población puede ser una función de la presión evolutiva, o bien puede estar determinada por acontecimientos ambientales durante la ontogenia; 3) aunque la asimetría individual esté determinada por acontecimientos ambientales, el cerebro tiene en sí el potencial de su lateralización, lo que puede también reflejar un

proceso evolutivo. Estas tres distinciones son teóricas; pero existe una cuarta, metodológica. Para determinar si un individuo presenta asimetría, se necesita una comprobación que requiere el estudio de un organismo intacto, restricción que no se presenta a nivel de población (DENENBERG, 1980, 1981).

La mayoría de los investigadores han encontrado que cada individuo exhibe lateralidad cuando se estudia a través de mecanismos biológicos o del comportamiento. La ventaja de la asimetría fue interpretada por LEVY (1979), en base a la lateralidad humana, como que el contenido de información de los dos hemisferios es mayor que si no fueran redundantes, pues la redundancia favorece la especialización. Por otro lado, ZIMMERBERG, STRUMPF y col. (1978) sugieren que un cerebro asimétrico se adapta mejor al ambiente, incrementando la posibilidad de supervivencia (CAMP, THERRIEN y col., 1981). De este modo, la asimetría, lateralidad o especialización cerebral parece facilitar el aprendizaje espacial y la memoria, hallazgos que están de acuerdo con la sugerencia de WEBSTER (1977) quien sugirió que la asimetría cerebral representa una posibilidad de adaptación biológica, dado que un animal con cerebro asimétrico será mucho más capaz para analizar y recordar su localización espacial, por lo que la asimetría debe ser la regla, y no la excepción, de todas aquellas especies animales que tienen que hacer frente a la presión de la información espacial.

GLICK y col. (GLICK, JERUSSI y col., 1974; GLICK y ROSS, 1981; ROSS, GLICK y col., 1981; ZIMMERBERG, STRUMPF y col., 1978) han correlacionado determinada asimetría del comportamiento con el mayor o menor contenido de dopamina en el cuerpo estriado. Debe señalarse que las conclusiones obtenidas por el grupo mencionado con determinada cepa de ratas (*Sprague-Dawley*) es opuesto al encontrado en ratas de la cepa *Purdue Wistar* (SHERMAN, GARBANATI y col., 1980). Diferencias similares en la lateralidad respecto al comportamiento espacial han sido señaladas por otros tantos grupos (COLLINS, 1975; KOLB, SUTHERLAND y col., 1981), que se acompaña invariablemente de una asimetría estructural y sometida a modulación ambiental (DENENBERG, 1983; DENENBERG, GARBANATI y col., 1978; DENENBERG, HOFMANN y col., 1980; DIAMOND, DOWLING y col., 1981; SHERMAN, GARBANATI y col., 1980). De la misma manera que existe una asimetría dominante en el comportamiento espacial, existe una asimetría del comportamiento emocional, en este caso, claramente dependiente de la experiencia (DENENBERG, 1981; GAINOTTI, 1972), y de la asimetría estructural (ZIMMERBERG, GLICK y col., 1974).

Desde la hipótesis, la asimetría cerebral podría buscarse en acontecimientos deterministas ancestrales basados en el azar. Los mecanismos clásicos propuestos para la transición desde la geoquímica racémica a la bioquímica homoquiral en el proceso evolutivo terrestre se adscriben, generalmente, al proceso fortuito de la elección de la conformación de L-aminoácidos y D-azúcares en sistemas autorreplicativos. La violación de la simetría en interacciones neutras débiles da lugar a una diferencia de energía entre una molécula quiral y su isómero especular, que resulta en una pequeña estabilización de los L-aminoácidos y L-péptidos en las conformaciones de  $\alpha$ -hélice y  $\beta$ -planares en relación con los correspondientes enantiómeros. La diferencia de energía es suficiente para romper la simetría quiral de secuencias de reacciones racémicas autocatalíticas en

un sistema abierto en un estado de no equilibrio (MASON, 1984). Desde aquí, hasta la asimetría cerebral existe un muy amplio camino, pero ofrece una base de partida para un discurso interpretativo.

## B) LA IMAGEN EN EL PROCESO DIAGNOSTICO

### a) EL PROCESO DEL DIAGNOSTICO CLINICO

Consideremos el siguiente supuesto: una persona siente malestar, tiene episodios de escalofríos y fiebre, náuseas, vómitos y sensación de debilidad, junto con dolor en el pecho. En este estado, desacostumbrado para él, juzga que está enfermo y recaba la ayuda médica. Su médico le examina y comprueba el funcionamiento de diferentes sistemas y órganos -pulmones, corazón, riñones, hígado, etc. El médico utiliza para ello diferentes instrumentos científicos, algunos tan simples como un termómetro o un fonendoscopio, y otros más complicados, como un electrocardiógrafo o un aparato de rayos-X. Toda esta tecnología le va a proporcionar una *imagen científica del estado físico del paciente*. Esta clase de visita ordinaria de un médico a su paciente es un ejemplo de *encuentro clínico*, en el que el médico intentará discernir la patología -si es que existe alguna- responsable de la enfermedad, y poder determinar el tratamiento terapéutico que debe ser aplicado para controlar la patología y restaurar la salud y la sensación de bienestar. Un acontecimiento tan simple como este representa, sin embargo, un hecho de interés filosófico: *la relación entre clínica y ciencia básica*.

Las imágenes del mundo que discriminan estados mediante la utilización de términos argumentales se denominan *imágenes manifiestas* (SELLARS, 1963), esto es, manifiestan objetos directamente como funciones de intenciones subjetivas encuadradas dentro de un contexto integrado por un conjunto de valores, significados y propósitos comunes. Tales objetos se perciben de manera inmediata -como manifiestos-, dado que su presencia responde directamente a los intereses humanos que aseguran las intenciones del objeto y circunscriben el horizonte de su repercusión. Las imágenes manifiestas aparecen con la intermediación del fenómeno dado por las vivencias de una comunidad.

Las *imágenes científicas*, por otro lado, son producto de la construcción teórica, la experimentación y la mediación o cuantificación objetiva. Aparecen a menudo, por tanto, como remotas, dado que son conocidas por el razonamiento como conclusiones de premisas teóricas y obtienen su evidencia de manera indirecta. No pertenecen al contexto de vivencias personales. Una imagen científica presenta al objeto dentro de un contexto formal, sin propósitos, sin personas y sin mundos vividos. Las imágenes científicas se emplean, a menudo, para representar aquello que existe independientemente de la *mente*, y como tales, se denominan frecuentemente *cuerpo*. Un estado o situación de enfermedad es una imagen manifiesta de un estado o situación corporal, que, en la imagen científica, puede o no ser patológico. Por su parte, un estado patológico en la imagen científica puede o no ser una condición que -en una imagen manifiesta-

se experimente como una situación de enfermedad. Existen, por tanto, dos categorías de los estados del cuerpo humano: manifiesta y científica; cada una de las cuales tiene su propio sistema de clasificaciones y divisiones. Cualquier clasificación de las enfermedades que confunda estas dos categorías, es, desde el punto de vista lógico, metodológicamente defectuosa. PELLEGRINO (PELLEGRINO y col., 1975) ha criticado diferentes clasificaciones tradicionales de algunas enfermedades, por estar mezclados y confundidos ambos sistemas, y ha propuesto reemplazar las clasificaciones tradicionales por otra en la cual los componentes manifiestos y científicos puedan separarse: el nuevo sistema de clasificación podrá introducirse sobre la base agrupaciones de correlaciones estadísticas entre los elementos de dos conjuntos. Las imágenes manifiestas, por el hecho de ser funciones de intenciones personales compartidas, pueden, y de hecho lo hacen, variar en los diferentes mundos de vivencias de las diferentes comunidades culturales. Consecuentemente, lo que se experimenta como enfermedad –en la imagen manifiesta– puede variar con la diversidad histórica, geográfica y cultural de los pueblos y de sus gentes. Por otro lado, las influencias que ejercen los factores ambientales sobre los estados corporales puede variar, de igual modo, con las diferentes vivencias de las personas, haciendo que lo normal aparezca a veces como anormal, y lo anormal, como normal. De esta manera, ni un único conjunto de síntomas, ni un único conjunto de estados físicos pueden, por sí solos, interpretados como patologías, ser capaces de identificar una enfermedad, excepto bajo la restricción impuesta por particulares de lugar, tiempo y comunidad. A lo largo de la Historia, incluso en períodos particulares de rápido cambio cultural, determinadas condiciones, interpretadas como enfermedad, pueden hacerse de manera diferente (ELGELHARDT, 1975).

La relación de las imágenes manifiestas con las imágenes científicas es uno de los problemas permanentes de la historia de la Filosofía moderna. El problema se expresa, generalmente, como una tensión entre opuestos: subjetividad frente a objetividad, personas o cosas, propósitos o hechos, *deber* frente a *ser*, *mente* frente a *cuerpo*. Las imágenes manifiestas se fijan a uno de los elementos en conflicto, las imágenes científicas al otro. Las imágenes manifiestas son funciones de la subjetividad humana, de intenciones mentales, de elecciones o preferencias personales y culturales, de propósitos y de valores y normas. Las imágenes científicas, por otro lado, se aceptan como consecuencias de hechos, establecidas mediante medición, a la vez que expresan secuencias o correlaciones que son reducibles a singularidades materiales y donde la *mente*, propósitos o sentimientos, no juegan papel explicatorio alguno.

El resultado insatisfactorio de esta discusión ha llevado a la convicción de que el planteamiento clásico del problema es erróneo, principalmente sobre la base de la pretendida división tan clara entre lo llamado *cuerpo* y lo llamado *mente*. Marjorie GRENE (1974), Patrick A. HEELAN (1972), Maurice MERLAEU-FONTY (1962) y Michael POLANYI (1958) proponen situar la discusión entre *mente* y *cuerpo* a nivel de la persona humana. El método de análisis propuesto, un análisis de intencionalidad, es el análisis del contenido y estructura de los *objetos intencionales*, tanto en cuanto están constituidos o conformados por un sujeto de conocimiento, un sujeto que conoce (HELAN, 1967). Un objeto intencional de un cuerpo real es el significado con que se reviste la realidad cuando y en el grado que es conocida y expresada mediante la

utilización de una frase de referencia. La distinción entre *cuerpo* y *mente* no lo es entre dos clases de entidades, sino entre los aspectos físico y mental de un cuerpo subjetivo, que revela a la persona humana como tal cuerpo subjetivo.

HEELAN (1977) apunta que si *Y* es un objeto científico, y, por tanto, de conocimiento teórico, y *X* es un instrumento de medida apropiado que responde ante la presencia de *Y*, es posible para un conocimiento observacional establecer cuándo *X* llega a formar parte del *cuerpo subjetivo* del observador, e *Y* llega a ser el *objeto directo* de un nuevo horizonte de experiencia. La nueva imagen de *Y* es claramente una imagen manifiesta. El proceso ha añadido a la imagen científica de *Y*, una nueva dimensión que cae dentro del contexto de las imágenes manifiestas.

Retornando a la relación entre *persona* y *sujeto (cuerpo)*, los filósofos están divididos con respecto al origen y variedad de las condiciones trascendentales de la posibilidad de la experiencia. Algunos filósofos, como KANT, aceptan que todas las cuestiones trascendentales de posibilidad de experiencia son innatas, lo que debería establecer una relación fija entre personas y sujetos. Los neo-kantianos. Algunos estructuralistas, filósofos evolucionistas y algunos otros, aceptan, sin embargo, que las condiciones necesarias de posibilidad de experiencia son productos de la Historia cultural del hombre. Esto haría que la relación entre persona y sujeto no fuera igual a la unidad. El individuo puede adquirir *nuevo conocimiento* tácito a lo largo de su vida mediante un proceso adecuado de aprendizaje. HEELAN (1977) muestra cuatro casos, en un intento de esclarecer la interconexión entre las imágenes científicas y las manifiestas.

**CASO I:** Nuestra corteza visual responde a estímulos que tienen las formas, líneas, ángulos, gradientes luminosos, etc. La respuesta a tales estímulos (*Y*) no determina, sin embargo, significado alguno al contenido de posibles vivencias. La percepción se transmite en un código que utiliza líneas, ángulos, gradientes de luz, etc. Este código es el medio a través del cual los objetos visibles, o los objetos visuales posibles, se manifiestan como un espacio de señales, no de mensajes. El código es leído, no por un acto de razonamiento o inferencia presente o recordado, sino directamente a través de principios intencionales ( $P_x$ ), como parte integrante, o misma, del acto de percepción visual. La señal del código, localizado en la retina y transmitido a la corteza visual (*X*) se localiza, de manera clara, en el lado subjetivo de la demarcación entre el cuerpo subjetivo y el objeto visto. En este caso, no se utiliza instrumento alguno más que los propios órganos de los sentidos.

**CASO II:** El perro que utiliza una persona ciega, con el propósito de recoger inferencias del medio circundante, es un animal que cae dentro del contexto de las imágenes científicas. El animal tiene una serie de premisas de las que el ciego hará inferencias sobre los objetos a los que tiene acceso a través de su perro. Sin embargo, con el tiempo, la persona ciega comenzará a experimentar la espacialidad del mundo a su alrededor, incorporando en sí mismo la función del animal. No hará más inferencias a partir de las actitudes de su animal, tendrá conciencia de las experiencias de los objetos del mundo exterior referidas a su propio cuerpo subjetivo (su nuevo cuerpo). La transición antes mencionada, que tiene su análogo en la utilización de un fonendoscopio por el médico, corresponde a la acción de adquirir nuevo conocimiento tácito.

Dentro de la nueva estructura trascendental el perro es una parte integral del cuerpo subjetivo; cesa en su función en el desarrollo de la imagen científica, y llega a ser para la persona ciega una condición de posibilidad de una nueva clase de imagen manifiesta.

*CASO III:* Cuando un lingüista-antropólogo encuentra una inscripción en una lengua desconocida, comienza por clasificar sus caracteres por sus formas, normalmente dentro del contexto de las imágenes científicas de dichos perfiles, clasificados mediante métodos de comparación, para acabar descifrando el significado y sintaxis. Llega un momento de tal familiaridad con el lenguaje ancestral, que le permite leer la inscripción; no reparará más tiempo en los perfiles arcaicos de los caracteres, sino que concentra directamente en su significado, permitiendo que las diferentes secuencias de caracteres le conduzcan de significado en significado, dentro del universo de razonamiento de la arcaica escritura. Tal universo puede ser científico o manifiesto, y en cualquier caso, será claramente diferente del universo de los caracteres como marcas de configuración específica. La transición tiene lugar en la experiencia del lingüista, en el momento antes mencionado: cuando cambia la secuencia *forma-significado* por el conocimiento directo del significado, las palabras se hacen transparentes, manifestando su significado de manera directa al lector. Esta transición de ver los caracteres como imágenes científicas a la lectura de un texto, corresponde, de igual manera como en los casos anteriores, a la adquisición de un nuevo conocimiento tácito. Las palabras o caracteres ( $X$ ) que, mediante la absorción o reflexión de luz, modulan físicamente el cortex visual a través de pautas codificadas de estímulos luminosos, llegan a ser partes integrantes del cuerpo subjetivo, y a través de principios de intencionalidad ( $P_X$ ), revelan directamente significados ( $Y$ ) en este caso. La diferencia entre estos dos últimos casos es que en el ejemplo de la persona ciega, el universo explorado por el animal corresponde a objetos de experiencia, mientras que en el último caso,  $Y$  no es un objeto de este tipo, sino meramente un objeto inteligible o comprensible: el significado de un conjunto de caracteres.

*CASO IV:* Una persona está viendo dibujar. Al principio, sólo ve líneas -largas, cortas, curvas o ángulos- conforme se mueve el lápiz. En un momento dado, la experiencia cambia, repentinamente ve un objeto definido. En el momento en que las líneas dejan de ser vistas como tales para expresar un objeto, se ha producido una transición en la experiencia vivida. La percepción de líneas ha sido reemplazada por la percepción de características definidas de un objeto particular: se ha producido la adquisición de un nuevo conocimiento tácito. La línea ( $X$ ), al incidir sobre el espectador, han llegado a formar parte de su cuerpo subjetivo, y mediante la actuación de principios de intencionalidad en el dominio de la percepción ( $P_X$ ), le han revelado un objeto ( $Y$ ).

Volvamos al dominio de los particulares médicos. Un clínico tiene maneras características de utilizar instrumentos que son similares a aquellos mediante los cuales el ciego utiliza a su lazarillo, el investigador lee un texto o el observador mira una viñeta. No es que un científico que realiza una investigación básica no utilice instrumental; pero cuando lo hace, lo usa en el laboratorio y en otro contexto de actuación. En este punto, es necesario *comparar*, de alguna manera, la clínica y la denominada ciencia básica. Los científicos se ocupan en una serie de actividades: hacen modelos

matemáticos, calculan, diseñan experimentos que se realizan, comprueban instrumental, y hacen mediciones. Por razones culturales, los principales portavoces de la ciencia básica han sido científicos con orientación matemática y teórica los que han tendido a enfatizar la construcción y comprobación de teorías. La literatura sobre la Historia y la Filosofía de la Ciencia reflejan esta tendencia (BERNAL, 1967; CROMBIE, 1974); DAMPIER, 1972; MERTON, 1977). El científico básico se orienta a la construcción de teorías; el clínico, sin embargo, acepta las teorías del científico. El científico básico diseña y construye aparatos que luego el clínico aceptará sin reservas. La meta de la ciencia básica, de acuerdo con numerosos estudios, es construir un modelo científico del mundo; la meta del clínico, en cuanto científico, es clarificar particulares científicos concretos, para lo cual utiliza medidas. A diferencia de lo que sucede en la investigación básica, el clínico siempre realiza mediciones con instrumentos estándar, pruebas estándar y de manera estándar. El clínico es un práctico en repetir los mismos procedimientos día tras día sobre una gran población de sujetos que representan el dominio de particulares concretos del mundo. La cuantificación, la medida, que es el hecho clave para el clínico, tiene un significado diferente y una calidad diferente que la que tiene para el científico básico.

Una medición es un acto ideado y diseñado para ganar información verificable acerca del estado de un sistema físico, en el que la instrumentación sirve para garantizar que los datos accesibles no se vean influidos por la parcialidad de los juicios humanos y hacer posible una recogida de datos abierta al escrutinio público. Una medición, por otro lado, siempre implica el acoplamiento de un instrumento a un objeto a través de una interacción en un ambiente controlado. Al contacto con el objeto, el instrumento responde con una señal perceptible al intérprete entrenado. Las señales están controladas por leyes científicas, a la vez que el diseño del instrumental debe estar en correspondencia con los posibles estados del objeto. Un científico, por tanto, conociendo la teoría y el diseño del aparato de medida, es capaz de inferir a partir de la señal cuál es el estado físico del objeto: él arguye si  $p$  (en cuanto a la señal en el espacio), entonces  $q$  (en cuanto a los estados del objeto). Tal es la utilización objetiva de un instrumental de medida característico del tipo de experimentos diseñado en la investigación científica básica, aunque el científico experimental puede, en ocasiones, utilizar tales instrumentos de manera no objetiva.

Un clínico entrenado, en su papel como clínico, utiliza de manera característica instrumentos de medida de modo no objetivo, de la misma manera que una persona ciega utiliza a su perro, un ligüista utiliza un texto, o un lector mira una viñeta. En todos estos casos, la modulación macroscópica de la señal canalizada por el aparato no se utiliza para crear una premisa de razonamiento, sino que llega a ser parte integral del cuerpo subjetivo del clínico como una nueva estructura trascendente o una nueva forma de conocimiento tácito.

La apropiación de un instrumento, o el registro de las señales por él proporcionadas, por el clínico, es lo que se denomina *cambio hermenéutico*: los signos que funcionan como premisas para el inexperto se convierten en funciones para el experto. Este es un cambio en el papel jugado por los signos en relación a su utilización como transportadores de significado. El cambio desplaza afísicamente al signo desde el lado del objeto

al lado subjetivo en la demarcación entre el objeto y el sujeto. El *cuerpo* como sujeto no es, por tanto, una entidad única definida físicamente, como indican diferentes filósofos actuales (BUNGE, 1980; ERDE, 1977; POPPER y ECCLES, 1980; LANGER, 1972). Es una entidad variable, definida en relación con la diversidad de posibles horizontes de observación o de experiencia interpretativa directa, donde los instrumentos pueden llegar a ser partes integrantes de este *cuerpo-como-sujeto*. De igual manera, los registros instrumentales, tales como gráficos o imágenes, pueden *integrarse* en el cuerpo subjetivo del clínico.

Una *actuación experta* en el encuentro clínico implica modos de observación e interpretación directa por parte del clínico que van más allá de la experiencia ordinaria, y a menudo, más allá de la experiencia del investigador experimental. Tales modos de observación e interpretación directa se aprenden mediante la familiaridad con el instrumental, y dependen fundamentalmente de un aparataje bien diseñado. Por otro lado, está claro que no es necesario que el médico clínico comprenda los principios teóricos utilizados en la construcción de los instrumentos que utiliza. El acceso a nuevos horizontes observacionales no está en función de la comprensión científica básica que tenga el clínico, sino en función del apropiado diseño tecnológico que la ciencia básica aporte a tal instrumentación de aplicación clínica.

Lo hasta ahora expuesto, de ningún modo significa que el clínico no necesita conocer la ciencia básica que soporta a la Medicina, pues, después de todo, es esta ciencia básica la que permite las categorías que se observan en la actuación clínica. El clínico, sin embargo, a diferencia del científico básico en general, ve tales categorías como manifiestas en su experiencia clínica diaria. Una buena ciencia básica hace posible una buena Medicina clínica, pero debe traducirse mediante un correcto diseño de una forma realmente utilizable en el contexto clínico.

La ciencia clínica para el clínico no es mera ciencia básica aplicada al diagnóstico y tratamiento de las diferentes patologías individuales. De acuerdo con la tradición de la Filosofía de la Ciencia, la Ciencia o el conocimiento sistemático general, opera para explicar y elucidar particulares concretos mediante inferencias de los principios generales (HEMPEL, 1979; NEGEL, 1968; POPPER, 1974; SUPPE, 1979; STEGMULLER, 1983). En contraste, la ciencia clínica despliega nuevos poderes de observación e interpretación directa sobre la base de una compleja instrumentación cedida por la ciencia básica, y a través de la cual puede alcanzar directamente, mediante observación, los componentes y procesos científicos del cuerpo humano. En la ciencia clínica, la herramienta intermedia del conocimiento no es la ciencia básica, sino la tecnología basada en esa ciencia básica. Conocimiento científico experimental y diseño tecnológico son las llaves del desarrollo de la ciencia clínica. La ciencia básica no tiene un papel explicativo decisivo para el clínico. Determina, en cambio, un espacio de posibles acontecimientos científicos en los que diferentes particulares concretos pueden manifestarse en la experiencia clínica del médico, o revelársele de manera directa con ayuda de la tecnología adecuada. La ciencia clínica es ciencia básica incorporada de manera no objetiva (o subjetivamente) como conocimiento tácito en el clínico y en la tecnología que utiliza. Tal ciencia es más un *poder* generalizado y sistematizado en el sujeto para conocer por experiencia



directa, que un cuerpo organizado de conocimiento objetivo basado en el modelo de la ciencia básica. La diferencia entre ciencia clínica y ciencia básica es la diferencia entre sujeto y objeto: el médico clínico *es* ciencia subjetiva; el científico básico, por el contrario, *tiene* ciencia como una posesión objetiva.

La ciencia básica presenta una doble función respecto a la ciencia clínica; por un lado determina el espacio observacional asociado con la imagen científica y, por otro, hace posible la tecnología que amplía las posibilidades de observación clínica en ese espacio. La importancia de la ciencia básica y la investigación científica experimental se mide, desde el punto de vista de la clínica, sobre la base de la importancia de sus avances, que hacen posible ampliar, corregir y hacer más comprensible el espacio en el que se mira la compleja imagen científica del hombre; esto es, cuanto más comprensible sea este espacio, más fina será esta imagen. La ciencia básica es la primera y más fundamental condición en las posibilidades de la ciencia clínica. Sin ella no existe imagen científica médica; con ella, más clara y más articulada será dicha imagen. Sin embargo, la ciencia básica que hace posible una buena ciencia clínica se desarrolla no por clínicos en un ambiente médico clínico, sino por científicos básicos, cuya integración en el contexto indicado debe ser reclamada.

La imagen científica de la enfermedad se complementa por la imagen manifiesta del *estar enfermo*, lo que hace que haya que considerar a la *ciencia clínica en el contexto de las imágenes manifiestas*, esto es, dentro de las vivencias del paciente y del médico.

## ***b) HACIA LA OBJETIVACION DEL DIAGNOSTICO CLINICO***

En el proceso del diagnóstico de la enfermedad, el médico no ha contado durante siglos sino con los signos externos e indirectos de la misma. Ciertamente que no eran negligibles y que, con ayuda de la experiencia clínica, tampoco era imposible correlacionar el aspecto del paciente o el estado de su pulso con una enfermedad cerebral, cardíaca, etcétera. La representación que podía tener de los órganos afectados estaba tomada de algunas tímidas disecciones de cadáveres, la suma de cuyas descripciones constituiría, al final del s. XVIII, una nueva disciplina médica, la Anatomía Patológica, cuyo objeto es correlacionar anomalías observables en los órganos de un paciente con los síntomas y signos que condicionan un diagnóstico, y, en su caso, la muerte. Pero esto no permitía al médico *ver* el interior del cuerpo de su paciente todavía vivo, ni darse cuenta del estado real de sus órganos u objetivar la evolución de su enfermedad. El invento del fonendoscopio en 1819 por LAENEC fue una verdadera revolución (REISER, 1979). Por primera vez era posible, si no *ver*, sí *oír* con precisión los ruidos de ciertos órganos y, gracias a los trabajos anteriores, correlacionarlos con el estado normal o patológico del órgano auscultado. El fonendoscopio es el primer instrumento verdadero de diagnóstico médico, y permanece, sin duda, como el más utilizado. Muy pronto aparecieron nuevas técnicas, constantemente perfeccionadas, para observar los órganos a modo de prolongación de los propios sentidos del médico, tal como discutimos en la Introducción del presente trabajo. Pero la posibilidad de observar el interior del organismo de forma incruenta y objetiva es reciente. El descubrimiento de los rayos-X por ROENTGEN

en 1985, de la radioactividad natural por BECQUEREL y CURIE en 1898, y de la radioactividad artificial por los JOLIOT en 1934, junto con el perfeccionamiento de la tecnología de apoyo, y finalmente, la aparición en los últimos años de métodos de tratamiento y reconstrucción matemática de las imágenes, permiten una aproximación a la observación del interior del organismo. En la actualidad, hoy el médico ya no se conforma con deducir el estado de los órganos a partir de un ruido o un registro bioeléctrico; puede observarlos en una pantalla de televisión, situar sus lesiones, apreciar incluso diferencias en el metabolismo de los tejidos que los constituyen, ver sus modificaciones con el tiempo y apreciar el efecto de una terapéutica. De esta manera, ha nacido en estos últimos años, por convergencia de métodos diferentes en un ambiente multidisciplinar con un interés común, el concepto de *imagen* en Medicina, que está revolucionando no sólo los métodos de diagnóstico, sino la propia Medicina en sí (ISABELLE y VEYRE, 1983), dentro, a su vez, de lo que se ha denominado *revolución icónica* (MOSCOVICI, 1983) de nuestra cultura, si bien debe quedar asegurada su verdadera posición dentro del contexto de la Medicina (EVENS, 1984).

Las posibilidades clínicas de las diferentes metodologías de imagen son variadas, habiéndose propuesto diferentes esquemas de sistematización, tanto respecto a las técnicas ya incorporadas, como de aquellas otras consideradas, al menos, posiblemente teóricas (BATES, GARDEN y col., 1983):

**A) Tipo de emisión:**

Rayos-X; rayos-gamma; dispersión COMPTON de rayos-X y rayos-gamma; partículas pesadas; haces de electrones; ultrasonido; corrientes eléctricas de baja frecuencia; campos de microondas; radiación electromagnética espacialmente incoherente.

**B) Técnicas que utilizan emisiones localizadas en el organismo o sistema explorado:**

Emisión de gamma o de fotón único; emisión de positrones; electrocardiogramas y electroencefalogramas (potenciales bioeléctricos detectados en la superficie corporal); radiaciones radiométricas (radiación térmica emitida). De las dos últimas no existen, en la actualidad, aplicaciones tomográficas.

**C) Técnicas que emplean fuentes de energía localizadas fuera del organismo o sistema nervioso:**

Transmisión de rayos-X (tomografía computarizada convencional); transmisión de partículas pesadas (experimentación en desarrollo: BENTON, CRUTY y col., 1975; BUDINGER CROWE y col., 1975); imagen ultrasónica de reflexión (tomografía ultrasónica estándar); imagen ultrasónica de transmisión (aplicación clínica en desarrollo); radar (en fase experimental, aunque se han propuesto algoritmos de reconstrucción: IEEE, 1981); impedancia eléctrica (existen sistemas experimentales de aplicación médica: HENDERSON y WEBSTER, 1978; PRICE, 1979); holografía láser (FELEPPA, 1971).

**D) Técnicas que aplican los principios recogidos en los apartados B) y C):**

Resonancia magnética nuclear; técnicas de emisión corregida (existen algoritmos de las constantes de atenuación incorporados a los sistemas estándar: BUDINGER, GULLBERG y col., 1979); dispersión COMPTON no corregida (existen datos experimentales prometedores: BATTISTA y BRONSKILL, 1978, 1981; HARDING, 1983); dispersión COMPTON corregida (sólo existe como hipótesis de trabajo: BATE, GARDEN y col., 1983); magneto-hidro-dinámica (recientes resultados experimentales apuntan la posibilidad de obtener algoritmos de reconstrucción: SALLES-CUNHA, BATTOCLETTI y col., 1980). BENE (1977) ha obtenido señales NMR de protón de diferentes órganos humanos utilizando el campo magnético de la Tierra.

La siguiente exposición se centra en aquellos procesos de *imagen clínica* actualmente desarrollados:

1) Sistemas de tomografía computarizada (CT) clásica:

- a) Tomografía computarizada de transmisión (CT-T).
- b) Tomografía computarizada de emisión (CT-E).
  - i) CTE-foton.
  - ii) CTE-positrones.
- c) Tomografía computarizada ultrasónica.

2) Resonancia magnética nuclear (NMR)

- a) Espectroscopia.
- b) Imagen.

La utilización del ordenador en los sistemas de imagen supone el comienzo de una revolución en la Radiología y Medicina nuclear convencionales, al proporcionar más importancia sobre la estructura interna del cuerpo, y sustituir, en parte, otras técnicas más agresivas. El concepto básico para que el ordenador pueda trabajar con una imagen es que ésta debe representarse de forma digital, esto es, el patrón continuo inicial de intensidades luminosas debe convertirse en un conjunto discreto de elementos de tal forma que la imagen queda dividida en elementos o *pixeles* (del inglés *picture-element*), siendo la resolución de la imagen digital tanto mejor cuanto mayor sea el número de dichos elementos.

Se llaman convertidores analógico-digitales a los circuitos electrónicos que proporcionan una salida digital a partir de una entrada analógica (esto es, de variación continua). Los datos que recibe el ordenador contienen, por una parte, información útil, llamada señal, que corresponde fielmente a los valores reales, y por otra parte, una información superpuesta no útil, que depende de muchos factores, tales como errores en los equipos de medida, variabilidad estadística de los fenómenos bajo estudio, etc., que se agrupan bajo el nombre genérico de *ruido*. La relación señal/ruido es una medida de la calidad

de la imagen, y constituye una de las limitaciones más importantes en el proceso de ésta.

Uno de los problemas más importantes del ruido en el organismo, a efectos de obtención de imágenes nítidas, es el movimiento, de tal forma que, cuando se trata de movimientos aleatorios, es prácticamente imposible obtener resultados. Sin embargo, cuando el movimiento es prácticamente periódico y se dispone de una señal de sincronismo, es posible la adquisición de datos durante varios períodos para obtener imágenes de las distintas fases del ciclo (tal es el caso del movimiento cardíaco). La *Radiología digital* consiste en procesar con ordenador una imagen radiológica convencional previamente digitalizada, proporcionando, de esta manera, una gran cantidad de información previamente contenida en la misma, pero inaccesible a la simple observación visual. Esta técnica tiene su máxima aplicación en los estudios cardioangiográficos, ya que ofrece una delimitación nítida del sistema, aun cuando el contenido que la ocupa contenga cantidades mínimas de un medio de contraste, evitando cualquier tipo de cateterismo (NUDELMAN, ROEHRIG y col., 1982).

La tomografía con ordenador irradia solamente la sección de interés con un haz de rayos-X plano, siendo los valores de intensidad transmitida recogidos por detectores electrónicos, cuya información se envía a un ordenador a través de un convertidor analógico-digital, para posteriormente, mediante algún tipo de algoritmo de reconstrucción, obtener una imagen interpretable. Aunque la disposición exacta de los elementos principales del sistema ha variado con el tiempo, dando lugar a las llamadas generaciones de tomografía computarizada, todos los equipos constan de generador de rayos-X, detectores del tipo llamado tubo fotomultiplicador, convertidor-analógico-digital y ordenador. Las diferentes generaciones se caracterizan por: un solo detector y un haz de rayos-X en la primera generación; un número más elevado de detectores y un haz de rayos-X plano en forma de abanicos en la segunda generación, y un número muy elevado de detectores dispuestos en forma circular alrededor del paciente en la tercera generación

Finalizado el proceso de recogida de datos, el ordenador toma como punto de partida para reconstruir la imagen el conjunto de las llamadas *proyecciones*, siendo cada proyección un conjunto de valores de la intensidad total transmitida correspondientes a una determinada vista del objeto. Los denominados algoritmos de reconstrucción son de dos tipos: iterativos y cerrados o de retroproyección (un algoritmo es un método matemático expresado como un conjunto de reglas fijas que al ser aplicadas conducen a la solución buscada). Los algoritmos iterativos pretenden resolver un gran sistema de ecuaciones, en el que las incógnitas son los valores de atenuación radiológica de cada *pixel* de la imagen. Los métodos de retroproyección modificada, también denominado retroproyección-convolución, o de retroproyección filtrada, exige realizar un filtrado previo sobre las proyecciones originales.

Frente a la denominada *tomografía de transmisión*, fundamentada en los rayos-X, la denominada *tomografía de emisión* agrupa las técnicas que permiten obtener imágenes de un solo plano de la distribución de un trazador radioactivo. Al contrario de las técnicas de transmisión, en las que un rayo exterior atraviesa el objeto, siendo la

incógnita la distribución de las atenuaciones, en las técnicas de emisión la radiación detectada proviene del interior del objeto, siendo la incógnita la distribución espacial de las fuentes. La CT-E presenta una dificultad adicional respecto a la primera, ya que su efecto se superpone al de la atenuación, siendo su separación difícil. Este problema, junto con la pobreza de información estadística respecto a la tomografía de transmisión, se traduce en la práctica por una mucha peor resolución; por el contrario, posee la ventaja de aportar información funcional, a partir del comportamiento de un trazador que se incorpora en el soporte estructural de las diferentes rutas metabólicas. La *tomografía convencional de emisión*, conocida también como *tomografía de fotón individual*, es la que utiliza radioisótopos emisores de radiación gamma. Por su parte, la *tomografía de emisión de positrones* emplea emisión de este tipo, sin que exista conceptualmente diferencia alguna con la anterior, aunque en la práctica los sistemas de detección son completamente diferentes (LARSSON, 1980).

Las técnicas descritas presentan la ventaja de proporcionar informaciones muy detalladas, pero tienen el inconveniente de utilizar radiaciones ionizantes, susceptibles de provocar, a dosis elevadas, alteraciones tisulares, si bien las dosis utilizadas en clínica son muy inferiores a las dosis límite tolerables, de tal forma que la única contraindicación absoluta es la exploración de la mujer embarazada, lo que forzó el desarrollo de la *ecografía*, técnica que junto a la termografía y resonancia magnética nuclear aparecen como inocuas. El principio de la imagen por ecocardiografía (DREIJER, 1979) se basa en el hecho de que los ultrasonidos producidos por un cuarzo piezoeléctrico se propagan en un medio con una velocidad que depende de la naturaleza del medio. En la interfase entre dos medios de naturaleza distinta, una parte de la onda es reflejada, mientras que la otra es transmitida. Analizando estas señales reflejadas o transmitidas, es posible obtener imágenes de transmisión (que reflejan las características de absorción de los medios atravesados) e imágenes de reflexión que permiten visualizar las interfases de los diferentes medios. Esta técnica, con interés obstétrico inicial, ha extendido su campo de aplicación a la totalidad del organismo, incluido el estudio de estructuras con una alta movilidad, como las valvas de las válvulas cardíacas (MILLER y SOBEL, 1982; GOLDBERG y col., 1975).

La emisión de calor por parte del organismo en forma de radiación infrarroja es inconstante de un punto a otro del cuerpo, de tal forma que su registro permite obtener un auténtico mapa término de la piel. El desarrollo de los detectores de radiación infrarroja ha permitido desarrollar este nuevo sistema de *imagen termográfica* (UEMATSU, 1976), totalmente inocuo y que admite dos posibilidades: 1) termografía de contacto, y 2) termografía a distancia, o teletermografía. En la primera se aplica, sobre la zona de piel de interés, una placa de cristales líquidos de ésteres de colesterol, que cambian de color con la temperatura; en la segunda, o termovisión, es un detector de radiación infrarroja el que mide, punto por punto, la temperatura de la superficie cutánea. Sus aplicaciones principales son la detección de tumores de mama, traumatología y el estudio de los defectos de las lentes de contacto corneales. El futuro de la termografía está indudablemente en relación con la detección de las variaciones de temperatura de los órganos internos..

La *holografía* es una técnica de registro y posterior reconstrucción de una onda, donde el proceso de almacenamiento de la información se denomina *holograma*, el cual registra tanto la amplitud como la fase de una onda, con lo que no se pierde información alguna contenida en la misma (FELEPPA, 1971), y donde la tridimensionalidad, consecuencia de la retención de fase en las ondas reconstruidas, es la característica o propiedad esencial de las imágenes holográficas, habiéndose obtenido resultados totalmente satisfactorios en el estudio de microorganismos vivos (SOLEM) y BAKDWIN, 1982), basados sobre fuentes láser (CHRISTENSEN, 1984), que emiten radiación-X monocromática de una longitud de onda de 0.1.-10 nanómetros y en pulsos de picosegundos. De todos modos, la holografía, más que una técnica específica, es un concepto versátil, aplicable a muchas técnicas. Así, la holografía puede considerarse como una técnica de filtrado similar a las que se detallan en el proceso de reconstrucción de imágenes en la tomografía computarizada; técnica esta última en la que han aparecido los primeros intentos de aplicar el concepto de tridimensionalidad (UDUPA, 1983).

Las imágenes que proporcionan los diferentes métodos de tomografía computarizada, tanto de transmisión como de emisión, o, como veremos más tarde, por resonancia magnética nuclear, son un conjunto de imágenes digitales bi-dimensionales de secciones del cuerpo correspondientes a una secuencia contigua de planos de intersección paralelos. Una imagen bidimensional es una distribución igualmente bidimensional de una serie de regiones cuadrangulares (*pixeles*) colindantes, con un valor asignado a cada uno de los componentes, valor que representa una media estadística de alguna propiedad del tejido en esa región. Presumiendo, tal como lo hace el sistema de tomografía computarizada, que la imagen no cambia dentro del mismo plano hasta que se ha alcanzado el plano siguiente, cada imagen digital bidimensional es, en este contexto, esencialmente una disposición bidimensional de elementos paralelepípedicos rectangulares idénticos, con un valor asignado a cada elemento de volumen. El conjunto de la imagen bidimensional digital producida por el tomógrafo, a la que nos referimos como una imagen discreta tridimensional, será una disposición tridimensional de elementos volumétricos paralelepípedos rectangulares, que presentarán un valor medio estadístico de alguna propiedad del tejido en cada elemento de volumen asignado. En analogía con los *pixeles*, los elementos de volumen en la imagen tridimensional discreta, se denominan *voxeles* (del inglés *volume element*) (HERMAN y LIU, 1979), siendo el valor asignado a cada voxel su densidad. De cualquier modo, la información se recoge y se fundamenta sobre los mismos principios básicos que los utilizados en la tomografía computarizada convencional. Existen, en cambio, dos modalidades conceptualmente diferentes para interpretar la información recogida, con el fin de procesarla hacia una imagen tridimensional. La primera intenta la visualización de una imagen tridimensional discreta en su totalidad, como un continuo de distribución de las densidades de los *voxeles* en un espacio tridimensional; en la segunda, la información relevante es extraída en primer lugar de la imagen mediante un proceso de computación, que será posteriormente procesada. En la práctica, ambos métodos son complementarios, cuyo objetivo básico es crear una impresión perceptual de una imagen verdaderamente tridimensional (BLOCH y UDUPA, 1983; BUTTERFIELD, 1979; HERMAN, 1981; DE MONTEBELLO, 1977; HALL, 1979; HWANG, HALL y col., 1979; SRIHARI, 1981).

### c) TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA

En 1979, dos físicos, Allan MAC LEOD CORMACK y Gogfrey NEWBOLD HOUNSFIELD, recibían el Premio Nóbel de Medicina y Fisiología por su participación en la invención de la técnica diagnóstica basada en los rayos-X, conocida como tomografía ayudada por computadora (CAT), o tomografía computarizada (CT). Ninguno de los dos tenían formación en Biología o en Medicina, y ambos pertenecían al campo de la denominada investigación aplicada. La historia del desarrollo de la CT es fascinante y, en muchos aspectos, instructiva.

CORMACK nació en África del Sur; se educó en Cambridge en Física Nuclear, y era miembro de la Facultad de Física de la Universidad de Capetown cuando, 1956, el hospital asociado a dicha Universidad, el GROOTE SHUUR HOSPITAL, perdió al físico del departamento de Radiología, y solicitó la colaboración del departamento de Física. CORMACK era en ese momento el único físico nuclear disponible, por lo que fue destinado al Hospital jornada y media a la semana, tiempo durante el cual supervisaba la administración de isótopos, la calibración de las fuentes de radiación, etc. Su relación con la planificación del tratamiento radioterápico le sugirió la necesidad de conocer de manera precisa los valores de atenuación (la cuantía del haz de rayos-X que se debilita al atravesar un cuerpo), y si dichos cálculos podrían realizarse a partir de mediciones efectuadas fuera del organismo. CORMACK pensó que si obtuviera el suficiente número de proyecciones con ángulos diferentes, podría obtenerse la información suficiente para cuantificar la estructura interna del organismo y, posteriormente, reconstruir las imágenes de manera que pudieran ser de utilidad diagnóstica. Aquel mismo año se trasladó a la Universidad de Harvard, donde se ocupó de desarrollar una teoría matemática para la reconstrucción de imágenes. Retornó a Sudáfrica al año siguiente, y realizó una comprobación de la teoría mediante una simulación en el laboratorio. El modelo lo componían dos cilindros simétricos de aluminio y madera ensamblados. Por su simetría, sólo era necesaria una única proyección. Los datos de proyección se tomaron utilizando un haz colimado originado por una fuente de radiación de  $7 \text{ mCi-}^{60}\text{Co}$ , que emite rayos gamma de energía 1.2–1.3 MeV, utilizando un contador Geiger como detector de radiación, mientras que el modelo era movido a través del haz en intervalos de 5 mm. Los datos fueron procesados matemáticamente para obtener el coeficiente de atenuación como una función del radio, coincidiendo los resultados muy aproximadamente con la conocida construcción de una simulación. A últimos de este año, 1957, CORMACK vuelve a los Estados Unidos, esta vez al departamento de Física de la Universidad de Tufts, y mientras iniciaba nuevas experiencias, siguió trabajando en la consecución de un método matemático alternativo que mejorara el cálculo para la reconstrucción de imágenes. En el año 1963 repitió sus experimentos, pero en esta ocasión utilizó un modelo asimétrico de plástico y aluminio. CORMACK mostró sus resultados a varios físicos y radiólogos, aunque fue incapaz de llamar su atención. Sus experimentos se publicaron en el *Journal of Applied Physics* (CORMACK, 1963, 1964), en espera de despertar algún interés, lo que no logró.

El trabajo de HOUNSFIELD comenzó diez años después que el de CORMACK

y de manera totalmente independiente. Su interés tampoco llegó de un ambiente médico, sino de estudios de reconocimiento de modelos en los laboratorios EMI. En 1967 trabajó sobre técnicas matemáticas utilizadas en la reconstrucción de la estructura interna de un cuerpo a partir de un determinado número de mediciones sobre la transmisión de rayos-X. Como CORMACK, intuyó que un método tomográfico sería el más práctico. Cualquier cuerpo tridimensional podría dividirse en lonchas, y cada una de ellas podría reconstruirse a partir de la radiación que pasa a través de ella. Esta metodología reduce el problema tridimensional a uno bidimensional. Antes de realizar sus primeras experiencias, HOUNSFIELD calculó la exactitud teórica de la técnica, concluyendo que con niveles normales de dosis podría medirse el valor absoluto del coeficiente de atenuación de los rayos-X, con una fiabilidad de error menor del 0.5 % (una fiabilidad casi cien veces mejor que con los métodos convencionales). Este es un hecho de la máxima importancia, pues el éxito del CT se debe no sólo a que la estructura interna puede ser visualizada, sino a que pueden distinguirse incluso diferencias mínimas de intensidad; ello permite, por ejemplo, distinguir a nivel cerebral el sistema ventricular, e incluso diferencial, entre las sustancias gris y blanca. El primer aparato de HOUNSFIELD fue similar al de CORMACK, a excepción de que utilizó una fuente de americio y un detector de cristal. Su método de reconstrucción de imágenes fue de más fácil manejo que el utilizado por CORMACK, lo que le permitió iniciar el estudio de cuerpos asimétricos. Sus resultados fueron tan alentadores, que la fuente de radiación fue sustituida por un tubo de rayos-X, lo que supuso reducir los nueve días de exposición a nueve horas. En este momento, HOUNSFIELD se puso en contacto con el Departamento Británico de Salud, consiguiendo la colaboración de dos radiólogos con una marcada visión de futuro: James AMBROSE y Louis KREEL.

El primer aparato clínico se utilizó en el Hospital Atkinson Morley, Wimbledon, 1971. El movimiento del sistema consistía en una traslación sincrónica del foco y del detector en rotaciones angulares de 1° hasta un total de 180 proyecciones. Se requerían cuatro minutos y medio, más veinte minutos para la reconstrucción de las imágenes. Tras año y medio de estudios clínicos, la técnica fue presentada en abril de 1972 (HOUNSFIELD, 1972, 1973). A los estudios iniciales del cerebro siguieron estudios de cuerpo entero (LEDLEY y col., 1974; TWIGG, 1974). La rápida difusión del método por la nitidez de imágenes que proporciona se debió a tres hechos: el refinamiento matemático de la reconstrucción tomográfica, la eficiencia de la detección electrónica, y la utilización de haces altamente colimados, que reducen el límite del efecto de niebla de la radiación dispersa. El problema fundamental al que se enfrentaron CORMACK y HOUNSFIELD fue el obtener medidas precisas del coeficiente de atenuación de los rayos-X en todos los puntos de la sección que se está examinando. El coeficiente de atenuación se define como la pérdida de intensidad relativa por centímetro para un haz colimado de rayos-X que atraviesa el objeto. El hueso, por ejemplo, presenta una marcada atenuación, mientras que la mayoría de los tejidos blandos presentan coeficientes de atenuación discretamente superiores al del agua. La dificultad estriba en la limitación de la medida de la atenuación total a lo largo de la trayectoria del rayo que avanza desde el tubo emisor hacia el detector. Esta atenuación total es, esencialmente, una integral lineal del coeficiente de atenuación a lo largo de un rayo específico.



Matemáticamente, si  $f(x, y)$  representa el coeficiente de atenuación como una función posicional en el plano imaginario, y  $p(r, \phi)$  es la integral de la trayectoria a lo largo de un rayo de ángulo  $\phi$  con respecto al eje  $y$ , y a la distancia  $r$  del origen, entonces

$$p(r, \phi) = \int_{r, \phi} f(x, y) ds \quad (116)$$

donde  $s$  es la longitud de la trayectoria, tomándose la integral lineal a lo largo del rayo especificado por  $r$  y  $\phi$ . El problema es, simplemente, invertir la ecuación (116), esto es, dando los valores de  $p$ , encontrar los valores de  $f$  en el plano que sean consistentes con ellos.

El método utilizado por CORMACK fue expandir  $p$  y  $f$  en una serie de FOURIER en el ángulo azimutal para, a partir de ello, obtener una integral unidimensional en la coordenada radial, cuya solución implica integrales de funciones polinomiales de TSCHEBYCHIFF. En caso de simetría circular se requiere exclusivamente un término en la serie de FOURIER, con lo que la integral puede resolverse con facilidad. En su segundo artículo, CORMACK (1964) se refiere a situaciones no simétricas, convirtiendo las funciones radiales en un conjunto ortogonal de polinomios de LAGUERRE y HERMITE, que hacen los cálculos más manejables.

El método HOUNSFIELD fue menos elegante desde el punto vista matemático, pero más intuitivo. Reconociendo que los valores de las imágenes pueden obtenerse, exclusivamente, a intervalos finitos, dividió la loncha tomográfica en elementos discretos y reemplazó la ecuación continua (116) por una ecuación discreta

$$P_j = \sum_i w_{ij} f_i \quad (117)$$

donde  $w_{ij}$  es el factor de ponderación que aporta la contribución del  $i$ -enésimo elemento a la suma del  $j$ -enésimo rayo, siendo el sumatorio de todos los elementos. HOUNSFIELD resolvió esta ecuación para  $b_j$  utilizando un método iterativo.

Es curioso el hecho de que el método matemático utilizado en la CT actual no corresponde a los métodos originales de CORMACK ni de HOUNSFIELD, sino que data de 1917. Ya en su artículo de 1963, CORMACK señalaba "...pudiera pensarse que este problema podría ser una parte estándar de las matemáticas del siglo XIX...". El problema de determinar una función a partir de sus integrales lineales fué resuelto por JOHANN RADON (1917). Mediante una inversión directa de la ecuación ( ) puede escribirse

$$f(x, y) = 1 / 2\pi^2 \int_0^\pi \int_\infty^\infty ((\partial p(r', \phi) / \partial r') / r - r') dr' d\phi \quad (118)$$

donde  $r = x \cos \phi + y \sin \phi$  es la coordenada radial de un rayo que pasa a través de  $(x, y)$  en un ángulo  $\phi$ . La derivación de RADON se aplicó a la solución de ecuaciones de campo gravitatorio y nada tuvieron que ver con reconstrucción de imágenes. La integral interna de la ecuación (118) puede considerarse como un filtro matemático de cada proyección (esto es, de la suma de todos los rayos de ángulo único  $\phi$ ). En los

sistemas actuales la operación de filtro se basa, generalmente, en una integral diferente aunque matemáticamente equivalente. La integral externa representa una superposición de todos los rayos filtrados que interseccionan en el punto  $(x, y)$ . Este método se denomina de retro-proyección a causa de que el proceso de superposición (esto es, la integral de  $\phi$ ) es equivalente a una retro-proyección de las sumas de los rayos filtrados en el plano de la imagen.

Por su parte, un especialista en medicina nuclear, el americano DAVID E. KUHL, trabajando primariamente con imagen radioisotópica y, secundariamente, con imágenes de transmisión, desarrolló un nuevo método de reconstrucción de imágenes (KUHL, 1963), denominado de retro-proyección simple y, referido a la ecuación (118), en la integral interna, está reemplazada, únicamente, por  $2\pi^2 p(r, \phi)$ , lo que representa una retro-proyección de las sumas de los rayos sin ningún filtrado previo. Las imágenes son, con mucho, menos nítidas.

Las tres modalidades de tomografía computarizada (tomografía de trasmisión o por rayos-X, de emisión y por ultrasonidos) presentan, como hecho común, los algoritmos computarizados para la reconstrucción de los tomogramas a partir de los datos proyectados. Todos los algoritmos de reconstrucción se basan sobre el principio de que las proyecciones son las integrales lineales de las diferentes energías cuantificables. El grado en que este principio es violado determina la magnitud de los artefactos visibles en los tomogramas, que incluyen aquellos ocasionados por el endurecimiento del haz en el caso de CT por rayos-X, los causados por una inadecuada compensación de la atenuación en la CT de emisión, o los debidos a los efectos de la refracción en la CT por ultrasonidos.

### 1) Algoritmos de reconstrucción

Supongamos que la función  $f(x, y)$  representa una sección transversal del cuerpo humano. Una línea que atraviesa dicha sección se denomina un rayo. La integral de  $f(x, y)$  a lo largo del rayo se llama integral de rayo y un conjunto de tales integrales forma una proyección. Una integral de rayo se define matemáticamente como

$$P_{\theta}(t_I) = \int_{\text{rayo}} f(x, y) ds = \int_{-\infty-\infty}^{\infty \infty} \int f(x, y) \delta(x \cos \theta + y \operatorname{sen} \theta - t_I) dx dy \quad (119)$$

donde  $x \cos \theta = t_I$  es la ecuación de una línea (el rayo), y  $t_I$  es la distancia de la línea al origen medida sobre la perpendicular, y  $\delta(\cdot)$  es la función delta de DIRAC.

La función  $P_{\theta}(t)$  como función de  $t$  (para un valor dado de  $\theta$ ) define la proyección paralela de  $f(x, y)$  para el ángulo  $\theta$ . La función bidimensional  $P_{\theta}(t)$  se denomina la transformada de RADON de  $f(x, y)$ . También pueden generarse proyecciones integrando la función a lo largo de un conjunto de líneas coincidentes en un punto, recibiendo estas proyecciones la denominación de en abanico.

Un algoritmo de reconstrucción nos dice como reconstruir la función  $f(x, y)$  a partir de sus proyecciones, habiéndose descrito numerosos modelos en los últimos años

(BROOKS, DiCHIRO, 1976), siendo los más utilizados los del tipo retroproyección filtrada, suponiendo que las proyecciones están muestreadas de manera uniforme (en casos de no uniformidad el trabajo de HORN - 1978 - representa una revisión exhaustiva).

Algoritmo de retroproyección filtrada para proyecciones paralelas. - El algoritmo se basa en las relaciones siguientes (BRACEWELL, RIDDLE, 1967; KAK, JAKOWATZ y cols., 1977; RAMACHANDRAN, LAKSHMINARAYANAN, 1971; SHEPP, LOGAN, 1974).

$$f(x, y) = \int_0^\pi Q_\theta (x \cos \theta + y \operatorname{sen} \theta) d\theta \quad (120)$$

donde  $Q_\theta(t)$ , denominadas proyecciones filtradas, se relacionan con las proyecciones  $P_\theta(t)$  como sigue

$$Q_\theta(t) = \int_{-\infty}^{\infty} P_\theta(\alpha) h(t-\alpha) d\alpha \quad (121)$$

donde  $h(t)$  (respuesta de impulsión del filtro) es la trasformada inversa de FOURIER de la función  $|w|$  en el dominio de la frecuencia sobre el ancho de banda del sistema

$$h(t) = \int_{-w}^w |w| \exp(jz\pi wt) dw \quad (122)$$

$w$  es la frecuencia a partir de la cual la energía espectral de cualquier proyección puede suponerse nula. Estas ecuaciones sugieren una implementación digital del algoritmo en los siguientes pasos.

1) **Filtrado:** suponiendo que cada proyección ha sido muestreada en un intervalo de  $\tau$  cm, para que no haya distorsión (superposición) (BROOKS, WEISS y cols., 1978) debe cumplirse que  $w = 1/2\pi$ , por lo que sustituyendo este valor de  $w$  en (122) obtenemos para la función de respuesta impulsional

$$h(t) = (1/2\tau^2) (\operatorname{sen}(2\pi t/2\tau) / 2\pi t/2\tau) - (1/4\tau^2) (\operatorname{sen}(\pi t/2\tau) / \pi t/2\tau)^2 \quad (123)$$

Puesto que sólo es necesario conocer la función en los puntos de muestreo y dentro del ancho de banda dado, la función queda

$$h(n\tau) \begin{cases} 1/4\tau^2 & n=0 \\ 0 & n=\text{par} \\ -1/n^2\pi^2\tau^2 & n=\text{impar} \end{cases} \quad (124)$$

En los puntos de muestreo, por tanto, las proyecciones filtradas pueden obtenerse como sigue

$$Q_\theta(n\tau) = \tau \sum_m P_\theta(m\tau) h((n-m)\tau) \quad (125)$$

La convolución discreta que entraña la fórmula anterior puede realizarse más rápidamente en el dominio de la frecuencia utilizando la transformación rápida de FOURIER (FFT). En este caso debe tenerse en cuenta que se realiza una convolución circular o periódica (GOLD, RADER, 1969), mientras que la expresada en (118) es aperiódica, lo que exige añadir un número suficiente de ceros, tanto a las proyecciones como a la función de respuesta impulsional.

2) **Retroproyección:** cuando el número de proyecciones es grande y está uniformemente distribuido sobre  $180^\circ$ , la ecuación (105) puede aproximarse por

$$\hat{f}(x, y) = \pi / M \rho \sum_{i=1}^M Q_{\theta_i} (\cos \theta_i + y \operatorname{sen} \theta_i) \quad (126)$$

siendo  $M\rho$  = número de proyecciones. La función  $\hat{f}(x, y)$  es la aproximación reconstruida de la función original  $f(x, y)$ . Este cálculo de la contribución a todos los *pixeles* de una sola  $Q_{\theta_i}$  es lo que se llama retroproyección. Diferentes autores (BROOKS y WEISS, 1976; ROWLAND, 1976) han utilizado un método de interpolación lineal.

**Algoritmo de reconstrucción** para proyecciones en abanico generadas por rayos equiangulares. - Casi todos los tomógrafos actuales hacen la reconstrucción a partir de este tipo de proyecciones. Existen dos tipos de proyecciones en abanico: a) las que utilizan un conjunto equiangular de rayos, y b) las que utilizan un conjunto de rayos que corresponde a una distribución de detectores equiespaciados sobre una línea recta. Para el primer caso existe un algoritmo de reconstrucción riguroso (HERMAN y NAPARSTEK, 1977) y otro derivado, menos riguroso (SCUDDER, 1967).

Por conveniencia representaremos ahora la imagen en coordenadas polares  $f(r, \phi)$ . Las proyecciones se denominarán  $R_B(\gamma)$ , donde el ángulo  $\gamma$  corresponde a la posición angular de un rayo en la proyección tomada a un ángulo  $B$ . Para facilitar la presentación se definen dos parámetros nuevos,  $L$  y  $\gamma'$ . En una proyección de ángulo  $B$ ,  $L$  es la distancia desde la fuente hasta el *pixel* situado en  $(r, \phi)$

$$L(B, r, \phi) = \sqrt{D^2 + r^2 + 2Dr \operatorname{sen}(B - \phi)} \quad (127)$$

La variable  $\gamma'$  da la posición angular del rayo que pasa a través de un *pixel*  $(r, \phi)$  en una proyección de ángulo  $B$

$$\gamma'(B, r, \phi) = \tan^{-1} r \cos(B - \phi) / D + \operatorname{sen}(B - \phi) \quad (128)$$

La imagen  $f(r, \phi)$  y sus proyecciones están relacionadas por

$$f(r, \phi) = \int_0^{2\pi} \int_{-\gamma_m}^{\gamma_m} \frac{1}{L^2} D \cos \gamma R_B(\gamma) \cdot \frac{1}{2} (\gamma' - \gamma / \operatorname{sen}(\gamma' - \gamma)) h(\gamma - \gamma) dy dB \quad (129)$$

siendo  $\gamma_m, -\gamma_m$  los ángulos de los rayos extremos, y la función  $h(\gamma)$  se comporta igual que en el apartado anterior. Esta expresión sugiere un algoritmo de retroproyección filtrada y ponderada para la reconstrucción, siguiendo los pasos siguientes:

**Paso 1** (modificar cada proyección): consiste en obtener para cada proyección  $R_B(n\alpha)$  otra  $R_B^1(n\alpha)$  llamada *proyección modificada*.

$$R_B^1(n\alpha) = R_B(n\alpha) D \cos n\alpha \quad (130)$$

**Paso 2** (filtrado): cada proyección modificada se filtra mediante convolución con una función respuesta impulsional  $g(\gamma)$  definida por

$$g(\gamma) = 1 / 2 (\gamma / \text{sen } \gamma)^2 h(\gamma) \quad (131)$$

donde  $h(\gamma)$  es la dada por  $(k)$ .

La implementación digital viene dada por

$$Q_B(n\alpha) = \alpha \sum_m R_B^1(m\alpha) g((n - m)\alpha) \quad (132)$$

Esta convolución puede implementarse en el dominio de la frecuencia de manera muy similar a la del caso anterior.

**Paso 3** (retroproyección en abanico): este último paso consiste en implementar la integral de la expresión (129). En función de las proyecciones filtradas este paso puede expresarse como

$$f(r, \phi) = \int_0^{2\pi} (1 / L^2(B, r, \phi)) Q(\gamma') dB \quad (133)$$

Cuando  $M_\rho$ , número de proyecciones, se supone grande y distribuido sobre  $360^\circ$ , la implementación digital de la fórmula anterior es

$$\hat{f}(x, y) = (2\pi / M_\rho) \sum_{i=1}^{M_\rho} (1 / L^2(B_i, s, y)) Q_{B_i}(\gamma') \quad (134)$$

donde  $x = r \cos(\phi)$  e  $y = r \text{sen}(\phi)$ .

La función  $\hat{f}(x, y)$  es la aproximación reconstruida de la imagen  $f(r, \phi)$ . El cálculo de la contribución a todos los pixeles se llama retroproyección en abanico.

**Algoritmos de reconstrucción** para proyecciones en abanico tomadas con detectores equiespaciados. - Existe también un algoritmo exacto (HERMAN, LAKSHMINARAYANAN y col., 1976; LAKSHMINARAYANAN, 1975) y otro simplificado (KAK, 1979) muy similares a los del apartado anterior, llegándose, de igual modo, a una implementación mediante retroproyección filtrada ponderada. Excepto por los diferentes factores de ponderación y función de filtro, los pasos son casi idénticos a los del caso anterior.

## i) TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE TRANSMISION (CT-T)

Consideremos un hipotético haz paralelo monoenergético de rayos-X propagándose a través del tejido. Sea  $N_{in}$  el número total de fotones que entran en el objeto y  $N_d$  el

número total de fotones que salen en el mismo intervalo de tiempo. El tejido puede ser caracterizado por su coeficiente de atenuación lineal,  $\mu(x, y)$ , siendo  $x$  e  $y$  coordenadas espaciales. Cuando el ancho del haz,  $\tau$ , es suficientemente pequeño,  $N_d$  y  $N_{in}$  están relacionados por (TER-POGOSSIAN, 1967)

$$N_d = N_{in} \exp \left( - \int \mu(x, y) ds \right) \text{ o bien } \int_{\text{rayo}} \mu(x, y) ds = \ln \left( N_{in} / N_d \right) \quad (135)$$

donde  $ds$  es un elemento de longitud y la integración se hace a lo largo del recorrido del haz. El lado izquierdo de la expresión constituye una integral de rayo, parte de una proyección. Por ello, medidas de  $\ln(N_{in}/N_d)$  tomadas para diferentes rayos a distintos ángulos pueden utilizarse para generar proyecciones de la función  $\mu(x, y)$ . Es de destacar la necesidad de suponer que el haz de rayos-X es monocromático, ya que el coeficiente de atenuación lineal es función de la energía. El que tal condición no se cumpla en la práctica, es causa de artefactos en las imágenes.

Diferentes configuraciones de barrido en la CT de rayos-X. - Existen dos tipos de configuraciones fundamentales: 1) tomógrafos rotatorios de haz en abanico (WILLIAMS, 1978; YAFFE, FENSTER y col., 1977), y 2) tomógrafos de generador rotatorio y detectores fijos (DERENZO, 1977); existiendo una marcada diferencia entre ambos. Los datos de los equipos del tipo 1), están limitados, esencialmente, en el número de rayos que puede tener cada proyección, aunque no existe límite al número de proyecciones. En cada proyección sólo pueden tomarse tantos rayos como detectores haya. En el segundo caso, la limitación está en el número de proyecciones que pueden realizarse, mientras que no hay límite para el número de rayos de cada proyección (SHEPP y STEIN, 1977; shulz, OLSON y col., 1977).

Dificultades en la interpretación de los valores obtenidos. - La suposición del carácter monoenergético del haz no se cumple en la práctica (EPP y WEISS, 1966). En este caso, la expresión (120) debe reemplazarse por

$$N_d = \int S_{in}(E) \exp \left[ - \int \mu(x, y, E) ds \right] dE \quad (136)$$

donde  $S_{in}(E)$  representa la densidad espectral de energía de los fotones incidentes. El espectro de energía de los fotones salientes viene dado por

$$S_{sal}(E) = S_{in}(E) \exp \left[ - \int \mu(x, y, E) ds \right] \quad (137)$$

En el intervalo de energías utilizado para diagnóstico radiológico el coeficiente de atenuación lineal decrece con la energía, lo que significa que se absorben fotones de baja energía. Por ello, la energía media del espectro de salida es mayor que la de entrada, lo que se conoce como endurecimiento del haz.

Puesto que los coeficientes de atenuación dependen de la energía puede plantearse la pregunta de qué parámetros son los que reconstruye la CT de rayos-X. Para contestar a esta pregunta, McCULLOUGH introdujo la noción de energía efectiva, definida como aquella a la que un material dado poseería un coeficiente de atenuación igual al medido por tomografía (McCULLOUGH, 1975; McCULLOUGH, BAKER y cols., 1974;

MILLNER, PAYNE y cols., 1978). Este concepto de energía efectiva es válido siempre que el espectro de energía de salida sea el mismo para todos los rayos. Según McCULLOUGH puede suponerse que el coeficiente de atenuación medido  $\mu_m$  se relaciona con el real mediante la relación

$$\mu_m = \int \mu(E) S_{sal}(E) dE / \int S_{sal}(E) dE \quad (138)$$

Esta expresión se aplica al caso de que la salida de los detectores sea proporcional al número total de los fotones incidentes, existiendo otras expresiones similares para el caso de que la salida depende también de la energía de los fotones incidentes (KAK, 1979). Los números que en realidad presenta el ordenador son enteros, normalmente en el rango de -1000 a 1000, que reciben el nombre de unidades HOUNSFIELD y están relacionados con el coeficiente de atenuación lineal por

$$H = (\mu - \mu_{agua} / \mu_{agua}) \times 1000 \quad (139)$$

donde  $\mu_{agua}$  es el coeficiente de atenuación del agua.  $H = 0$  corresponde al agua y  $H = -1000$  corresponde a  $\mu = 0$ , que se supone corresponde al coeficiente de atenuación del aire. BROOKS (1977), ha demostrado que el valor  $H$  de un punto puede expresarse como

$$H = H_c + H_p Q / 1 + Q \quad (140)$$

siendo  $H_c$  y  $H_p$  los coeficientes de COMPTON y fotoeléctrico del material expresados en unidades HOUNSFIELD. El parámetro  $Q$ , llamado factor espectral, depende sólo del espectro del haz de rayos utilizado.  $H_c$  y  $H_p$  son independientes de la energía. Una notable consecuencia de estas relaciones es que si se obtuvieran dos imágenes tomográficas con diferentes espectros incidentes podría calcularse  $H_c$  y  $H_p$ , lo que proporcionaría un cierto grado de identificación química del material.

**Artefactos debidos al haz no monocromáticos.** Los artefactos por endurecimiento del haz antes mencionados se concretan en dos tipos de distorsiones: 1) elevación del valor  $H$  de tejidos cercanos a los huesos del cráneo (los primeros estudios y la mayor aplicación de la técnica ha sido el estudio cerebral) (BROOKS y DiCHIRO, 1976; DiCHIRO, BROOKS y cols., 1976; GADO y PHELPS, 1975; McDAVID, WAGGENER y cols., 1977; PHELPS, HOFFMAN y col. 1975), artefacto que indujo, en los comienzos de la técnica, al error de creer que se visualizaba la sustancia gris. 2) El otro artefacto es la aparición de rayas y halos en la vecindad de los huesos y entre ellos (DUERINCKX y MACOVSKI, 1978; JOSEPH y SPITAL, 1978; KIJEWski y BJARNGARD, 1978). Se han sugerido varias soluciones para este problema que pueden agruparse en dos subgrupos: 1) preprocesado de las proyecciones, y 2) postprocesado de la imagen reconstruida.

Las técnicas de preprocesado aplican una corrección sobre cada integral de rayo según el espesor de tejido que ha atravesado. Esta técnica es fácil de aplicar y funciona bien cuando se trata de tejidos homogéneos, pero falla cuando existe hueso en la sección

a reconstruir. Otras técnicas de preproceso se encuentran en: BROOKS y DiCHIRO (1976); CHASE y STEIN, (1978); McDAVID, WAGGENER y cols. (1975, 1977).

Los métodos de postproceso se subdividen en dos modalidades: i) iterativos (JOSEPH y SPITAL, 1978; KIJEWski y BJARNGARD, 1978), y ii) técnicas de doble energía de MACOVSKI y cols. (ALVAREZ y MACOVSKI, 1976; DUERINCKX y MACOVSKI, 1978). El método iterativo consiste en hacer una reconstrucción inicial, seleccionar las áreas óseas y obtener su contribución en las proyecciones a efectos de su corrección. El método de doble energía propone un modelo para la dependencia del coeficiente de atenuación lineal respecto a la energía

$$\mu(x, y, E) = a_1(x, y) g(E) + a_2(x, y) f_{KN}(E) \quad (141)$$

El término  $a_1(x, y) g(E)$  representa la contribución por absorción fotoeléctrica y el término  $a_2(x, y) f_{KN}(E)$  la contribución por dispersión COMPTON.  $a_1(x, y)$  y  $a_2(x, y)$  incorporan los parámetros del material mientras que  $g(E)$  y  $f_{KN}(E)$  no dependen del material. El interés del modelo radica en que toda la dependencia respecto de la energía ha sido incorporada en funciones conocidas e independientes del material. Aplicando este modelo en (121) obtenemos

$$N_d = \int S_o(E) \exp \{ - (A_1 g(E) + A_2 f_{KN}(E)) \} dE \quad (142)$$

donde

$$A_1 = \int_{\text{rayo}} a_1(x, y) ds \quad A_2 = \int_{\text{rayo}} a_2(x, y) ds \quad (143)$$

$A_1$  y  $A_2$  son integrales de rayo de las funciones  $a_1(x, y)$  y  $a_2(x, y)$ . Conociendo  $A_1$  y  $A_2$  para cada rayo, podría determinarse separadamente  $a_1(x, y)$  y  $a_2(x, y)$  que, por aplicación del modelo ( $H$ ) permitirían calcular un coeficiente de atenuación sin artefactos.  $A_1$  y  $A_2$  se determinan gracias a la obtención de proyecciones para dos energías distintas de rayos-X, bien sucesiva o simultáneamente.

**Propiedades estadísticas del ruido en las imágenes CT.** Para un haz monocromático paralelo cuya anchura  $\tau$  es pequeña,  $N_{in}$  de la expresión (135) se obtiene por medidas directas sobre el haz con detectores calibrados, por lo que puede considerarse libre de error.  $N_d$ , en cambio, se expresará como  $N_\phi(k\tau)$  (valor de  $N_d$  para el rayo de localización  $(\phi, k\tau)$ ). Las fluctuaciones estadísticas de  $N_\phi(k, \tau)$  introducen una componente aleatoria en las proyecciones  $P_\phi(t)$ , que puede describirse por una función de probabilidad de POISSON

$$p \{ N_\theta(k\tau) \} = ( [\bar{N}_\theta(k\tau)]^{N_\theta(k\tau)} / N_\theta(k\tau)! ) \exp( - \bar{N}_\theta(k\tau) ) \quad (144)$$

donde  $p \{ . \}$  significa probabilidad y  $\bar{N}_\theta$  el valor esperado (i) de

$$\bar{N}_\theta(k\tau) = E \{ N_\theta(k\tau) \} \quad (145)$$



La varianza de cada medida viene dada por

$$\text{varianza } \{N_{\theta}(k\tau)\} = \bar{N}_{\theta}(k\tau) \quad (146)$$

A partir de las expresiones anteriores puede demostrarse que, para las proyecciones

$$E \{P_{\theta}^m(k\tau)\} = P_{\theta}(k\tau) \quad (147)$$

$$\text{varianza } \{P_{\theta}^m(k\tau)\} = 1 / \bar{N}_{\theta}(k\tau) \quad (148)$$

siendo  $P_{\theta}$  el valor real y  $P_{\theta}^m$  el valor medido.

Conocidas las propiedades estadísticas de las proyecciones pueden derivarse las de la imagen reconstruida

$$E \{ \hat{f}(x, y) \} = (\pi\tau / M\rho) \sum_{i=1}^{M\rho} \sum_k P_{\theta_i}(k\pi) h(x \cos \theta_i + y \sen \theta_i - k\tau) \quad (149)$$

$$\text{varianza } \{ \hat{f}(x, y) \} = (\pi\tau / M\rho)^2 \sum_i \sum_k (1 / \bar{N}_{\theta}(k\tau)) h^2(x \cos \theta_i + y \sen \theta_i - k\tau) \quad (150)$$

Se comprueba que el valor esperado de la imagen reconstruida es, precisamente, el correspondiente a las proyecciones sin ruido. Para interpretar la expresión de la varianza se introduce el concepto de inexactitud relativa ( $IR$ )

$$IR(x, y) = (\text{varianza } \{ \hat{f}(x, y) \} / [ \hat{f}(x, y) ]^2) N_{in} \quad (151)$$

La inexactitud relativa en  $(x, y)$  es una medida relativa de cuanta confianza puede adoptarse en el valor de un punto de la imagen reconstruida.

Las expresiones anteriores se refieren a reconstrucciones con retroproyección filtrada para proyecciones paralelas. Una nueva pregunta que podemos hacernos es sí, dado un conjunto de proyecciones, existe algún algoritmo que pueda hacer la reconstrucción con menor error. La respuesta desde un punto de vista teórico ha sido dada por TRETIAK (1978), quién calculó un límite inferior para el error cuadrático medio de una imagen reconstruida, comprobando que en el caso de proyecciones paralelas este límite está muy próximo a las estimaciones del error del algoritmo de retroproyección filtrada realizadas por BROOKS y DiCHIRO (1976), lo que conduce a la conclusión de que difícilmente podrá mejorarse la calidad de dicho algoritmo. BARRET, GORDON y cols. (197 ) y TRETIAK (1978) han discutido en profundidad las propiedades del ruido en las imágenes por CT.

## ii) TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE EMISION (CT-E)

El objetivo de la CTE es obtener imágenes de cortes de la distribución de isótopos radioactivos en el organismo que, previamente, han sido administrados como radiofár-

macos. Estos radioisótopos se caracterizan por emitir fotones gamma o positrones, según el tipo de desintegración. La concentración de los mismos varía con el tiempo debido a su retirada por los flujos linfático y sanguíneo, a su incorporación a diferentes rutas metabólicas y a su propia desintegración, lo que implica la necesidad de obtener los datos en un tiempo muy corto comparado con la constante de tiempo asociada al proceso de cambio de concentración, aunque tiene la ventaja de poder proporcionar información dinámica y funcional.

La CTE puede ser de dos tipos: 1) CTE de fotón único o convencional, y 2) CTE de positrones. Con referencia a la primera, el número de fotones emitidos por segundo desde un punto del volumen explorado es proporcional a la concentración de radioisótopo en él. Si suponemos un detector perfectamente colimado (que sólo capta la radiación proveniente de una línea) su medida es la suma de las contribuciones de todos los puntos de dicha línea y es, por tanto, una integral de rayo tal como ha sido anteriormente definida. Moviendo el detector puede obtenerse un conjunto de dichas integrales que constituye una proyección, utilizable por los algoritmos convencionales de reconstrucción. La dificultad estriba en que la radiación sufre una atenuación durante su recorrido hasta el detector, lo que depende de su energía y de la naturaleza del tejido atravesado. Para ello es necesario desarrollar técnicas de compensación de tal atenuación.

**Compensación de la atenuación en CTE convencional.** Supongamos un medio caracterizado por un coeficiente de atenuación lineal constante, siendo  $p(x, y)$  la distribución de fuentes radiactivas en esa sección. En ausencia de atenuación las proyecciones  $P_{\theta}(t)$  vienen dadas por (114), pero en presencia de atenuación la expresión se convierte en

$$P_{\theta}(t) = \iint p(x, y) \exp[-\mu(d-s)] \cdot \delta(x \cos \theta + y \sin \theta - t) dx dy \quad (152)$$

Se llama transformada exponencial de Radon a la función (TRETIAK y DELANY, 1979)

$$S_{\theta}(t) = P_{\theta}(t) e^{\mu d} = \iint p(x, y) \exp[-\mu(x \sin \theta - y \cos \theta)] \cdot \delta(x \cos \theta + y \sin \theta - t) dx dy \quad (153)$$

donde  $s = -x \sin(\theta) + y \cos(\theta)$  y  $d$  es la distancia de la línea  $CC'$  al borde del objeto que viene dada por la forma del objeto. Utilizando dicha notación

$$\hat{p}(r, \phi) = \int_0^{2\pi} \left[ \int_{-\infty}^{\infty} S_{\theta}(r(\cos(\theta - \phi) - t) h(t)) dt \right] \exp[\mu r \sin(\theta - \phi)] d\theta \quad (154)$$

que representa una reconstrucción con compensación de atenuación de  $p(x, y)$ , suponiendo que la función de convolución  $h(t)$  se elige de tal modo que la función de dispersión puntual del sistema (PSF), dada por

$$b(r, \phi) = \int_0^\mu h(r \cos(\theta - \phi)) \exp[\mu r \sin(\theta - \phi)] d\theta \quad (155)$$

se ajuste a alguna PSF deseada. La función  $b(r, \phi)$  es independiente de  $\phi$ , lo que la hace tener simetría radial. TRETIAK y METZ (1979) han calculado soluciones analíticas para  $h(r)$ .

La expresión (155) posee una implementación en términos de retroproyección filtrada muy similar a la discutida en TC de rayos-X: cada proyección modificada  $S_\theta(t)$  se convoluciona con la función  $h(t)$  y las proyecciones filtradas resultantes se retroproyectan de forma que para cada  $\theta$  la contribución a un determinado pixel se multiplica por la función de ponderación  $\exp(\mu r \sin(\theta - \phi))$ . BUDINGER y GULLBERG (1976) han incorporado la compensación de atenuación en sus técnicas de reconstrucción iterativas por mínimos cuadrados. Se basan en suponer la imagen a reconstruir formada por un retículo en el que cada casilla tiene una concentración constante de radioisótopo  $\rho(m)$  en la casilla  $m$ . En ausencia de atenuación la proyección medida en el punto de muestreo  $t_k$  con el ángulo de proyección  $\theta$  es

$$P_\theta(t_k) = \sum_m \rho(m) f_k^\theta(m) \quad (156)$$

donde  $f_k^\theta(m)$  es un factor geométrico igual a la fracción de la  $m$ -ésima casilla interceptada por el  $k$ -ésimo rayo en la vista del ángulo  $\theta$ . Existen diversas técnicas iterativas para resolver la ecuación anterior (BENDER, BELLMAN y col., 1970; GOITEN, 1972; HERMAN y ROWLAND, 1971). La compensación de la atenuación se hace modificando los factores geométricos como sigue

$$P_\theta(t_k) = \sum_{n=1}^N \rho(m) f_k^\theta(m) \exp(-\mu l_m^\theta) \quad (157)$$

donde  $l_m^\theta$  es la distancia desde el centro de la  $m$ -ésima casilla al borde del dominio de reconstrucción en la vista  $\theta$ . El método utilizado en la práctica (BUDINGER y GULLBERG, 1976) hace una primera reconstrucción ignorando la atenuación para determinar los bordes del objeto con la que se calculan las  $l_m^\theta$  y una segunda reconstrucción corregida en atenuación. El método requiere, por tanto, dos reconstrucciones y una gran cantidad de memoria de ordenador. Otros métodos de corrección de atenuación han sido propuestos por diferentes autores (CHANG, 1978 1979; HSIEH y WEE, 1976).

**Tomografía de emisión de positrones (CTE-P).** Igual que en la tomografía de emisión convencional, se busca determinar la concentración de un radioisótopo emisor de positrones en el organismo. El dato que más distingue en la práctica la tomografía de emisión de positrones de la convencional, es que los positrones emitidos no pueden existir mucho tiempo ya que interactúan con electrones aniquilándose y emitiendo dos fotones de 511 KeV por cada interacción, que viajan en la misma dirección y en sentido opuesto, lo que permite diseñar detectores de coincidencia que sitúan muy exactamente la línea en que tuvo lugar la aniquilación. Esta colimación electrónica supone una gran ventaja sobre la colimación convencional. Fué WREN, GOOD y cols. (1951) quienes

apuntaron por vez primera esta posibilidad, existiendo en la actualidad varias versiones de TEP (BOHM, ERIKSSON y cols., 1978; BUDINGER, DERENZO y cols., 1977; CARROLL, 1978; CHO, ERIKSSON y cols., 1976; CHO, COHEN y cols., 1977; DERENZO, BUDINGER y cols., 1977; HOFFMAN, PHELPS y cols., 1976; MULLANI, HIGGINS y cols., 1978; PHELPS, HOFFMAN y cols., 1978; TER-POGOSSIAN, MULLANI y cols., 1978, 1978a; YAMAMOTO, THOMPSON y cols., 1977). También se ha intentado la reconstrucción directa tridimensional (CHU y TAM, 1977; TAM, CHU y cols., 1978).

*Compensación de la atenuación en CTE-P.* En el caso de la CTE-P puede demostrarse que el factor de atenuación no depende de la posición del punto de aniquilamiento en la línea y, además, los fotones son monocromáticos de 511 KeV, por lo que la corrección de atenuación es mucho más fácil que en la tomografía de emisión convencional.

### iii) TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA POR ULTRASONIDO (CT-U)

La intención de la CT por ultrasonidos es obtener imágenes de cortes para varios parámetros acústicos del tejido. Los dos más utilizados son el coeficiente de atenuación y el índice de refracción o, equivalentemente, la velocidad de propagación. Los primeros tomogramas fueron realizados por GREENLEAF, JOHNSON y cols. (1974, 1975), seguidos por los realizados por CARSON, OUGHTON y cols. (1976), GLOVER y SHARP (1977), y JAKOWATZ y KAK (1976).

Es interesante destacar que desde un punto de vista semántico las imágenes ecográficas convencionales son tomogramas, pues representan cortes del organismo. Ahora bien, estos sistemas sólo representan las interfases entre tejidos y no existe todavía un método para correlacionar cuantitativamente los ecos recibidos con las propiedades del tejido. El problema de cuantificar las imágenes ecográficas bidimensionales es en este momento casi imposible de resolver, de aquí el interés de la tomografía ultrasónica. En toda tomografía es esencial conocer el camino que atraviesa cada rayo desde la fuente hasta el detector. En el caso de fotones este camino es recto, pero no ocurre así con los ultrasonidos, cuya dirección de propagación varía cada vez que atraviesan una interfase entre tejidos de distinto índice de refracción. Se han sugerido métodos iterativos (JOHNSON, GREENLEAF y cols., (1975) o de dispersión inversa (IWATA y NAGATA, 1975; MUELLER, 1978) para corregir estas distorsiones (CARSON, OUGHTON y cols., 1977; FARRELL, 1978), pero el problema de la reconstrucción tomográfica de tejidos duros está aún sin resolver. Concluiremos el presente estudio teórico considerando que se trabaja, exclusivamente, con tejidos blandos, en los que los efectos de refracción son mucho menores y con métodos tomográficos de transmisión. También existe la posibilidad teórica de obtener tomogramas de reflexión (NORTON y LINZER, 1979; WADE, ELLIOT y cols., 1978).

**Consideraciones generales:** supongamos el caso de una capa de tejido de espesor 1 sumergida en agua. Sea  $x(t)$  la señal incidente, e  $y(t)$  la señal que aparece en el transductor. La relación entre las transformadas de FOURIER de  $x(t)$  e  $y(t)$  es (DINES

y KAK, 1976; KAK y DINES, 1978)

$$Y(f) = X(f) H_1(f) H_2(f) A_\tau \exp [ - (\alpha(f) + j\beta(f)) l ] \exp [ - (\alpha_w(f) + j\beta_w(f)) l_w ] \quad (158)$$

siendo  $A_\tau = \tau_1 \cdot \tau_2$ .  $\tau_1$  y  $\tau_2$  son las transmitancias de las caras anterior y posterior de la capa de tejido, donde  $l_w = l_{w1} + l_{w2}$ , siendo  $l_{w1}$  y  $l_{w2}$  las longitudes del trayecto en agua a ambos lados de la capa de tejido.  $\alpha(f)$  y  $\beta(f)$  son los coeficientes de atenuación y fase de la capa de tejido mientras que  $\alpha_w(f)$  y  $\beta_w(f)$  corresponden al agua.  $H_1(f)$  y  $H_2(f)$  son las funciones de transferencia de los transductores emisor y receptor. Para evitar el uso de las funciones  $H_1$  y  $H_2$ , puede considerarse que la transformada de la señal obtenida cuando no hay objeto interpuesto sino solamente agua

$$Y_w(f) = X(f) H_1(f) H_2(f) \exp [ - [\alpha_w(f) + j\beta_w(f)] (l + l_w) ] \quad (159)$$

A partir de las ecuaciones (158) y (159) obtenemos

$$Y(f) = Y_w(f) A_\tau \exp [ - [\alpha(f) - \alpha_w(f)] l + j (\beta(f) - \beta_w(f)) l ] \quad (160)$$

Considerando que el coeficiente de atenuación del agua es mucho menor que el del tejido, se simplifica la expresión

$$Y(f) = Y_w(f) A_\tau \exp [ - [\alpha(f) l + j (\beta(f) - \beta_w(f)) l ] ] \quad (161)$$

Por último, para un objeto multicapa, y despreciando la atenuación del agua, queda

$$Y(f) = X(f) H_1(f) H_2(f) A_\tau \exp \{ - \int_0^l [\alpha(x, f) + j\beta(x, f)] dx \} \cdot \exp [ - [\alpha_w(f) + j\beta_w(f)] l_w ] \quad (162)$$

Toda la discusión anterior supone que las capas de tejido son perpendiculares a la dirección de propagación y que las variaciones del índice de refracción son pequeñas. Si en la práctica no se cumplen estas condiciones habrá un cierto grado de distorsión.

**Tomografía ultrasónica de índice de refracción:** de la discusión anterior

$$\int_{\text{rayo}} (I - n(x, y)) ds = - V_w Td \quad (163)$$

siendo  $n$  el índice de refracción y  $V_w$  la velocidad de propagación en el agua.  $Td$  será, por tanto, una integral de rayo para la función  $(I - n(x, y))$ , por lo que podemos reconstruir  $I - n(x, y)$  o  $n(x, y)$ .

**Tomografía ultrasónica de atenuación:**  $(x, y, f)$  define el coeficiente de atenuación en el punto  $(x, y)$  y, dado que es también función de la frecuencia,  $f$ , sólo puede hablarse de tomografía de atenuación a una sola frecuencia; lo que puede realizarse utilizando una onda continua pulsada, o bien utilizar la aproximación

$$(x, y, f) = \alpha_0(x, y) |f| \quad (164)$$

eficaz en el intervalo de pocos megahertzios. Para obtener un tomograma para  $\alpha_0(x, y)$  se necesitan proyecciones dadas por la relación  $\int_{\text{rayo}} \alpha_0(x, y) ds$ , denominada coeficiente de atenuación integrado, que deberá multiplicarse por una frecuencia con el fin de obtener  $\int \alpha(x, y, f) ds$  para dicha frecuencia. Se han propuesto diferentes técnicas (DINES y KAK, 1979; KAK y DINES, 1978) para resolver dicha integral de atenuación utilizando ondas pulsadas de banda ancha: método de la razón de energías, de la división de transformaciones y promedios o el del desplazamiento de frecuencias.

## 2) La imagen funcional (CT-emisión)

El paradigma actual de la fisiopatología clínica admite que toda actividad biológica es consecuencia de otra bioquímica, y que, bajo cada tipo de patología, subyace una alteración molecular. Un objetivo permanente de la Medicina es el de poder identificar la actividad bioquímica anormal asociada a una determinada patología, observarla y detectarla con la mayor prontitud, directamente y en el mismo órgano que la sufre. De las técnicas tomográficas expuestas, la CT de transmisión permite un estudio anatómico casi perfecto, pero no tiene acceso a la función. La técnica ultrasónica abre el espectro funcional, pero queda limitada a los aspectos hemodinámicos de la función cardiovascular. Exclusivamente la CT de emisión accede al soporte funcional bioquímico, permitiendo la visualización de éste, y donde la modalidad de positrones ofrece las máximas posibilidades (PHELPS, SCHELBERT y col., 1983; SCHELBERT, PHELPS y col., 1983; TER-POGOSSIAN, 1980). Los procesos bioquímicos forman, por tanto, la base de la capacidad funcional del organismo, por la que sus alteraciones son causa de patología precoz en el desarrollo de la enfermedad, anterior a las alteraciones anatómicas que la definen, cuya detección mediante técnicas diagnósticas convencionales es siempre tardía. La información que proporciona la tomografía computarizada de positrones o tomografía de emisión de positrones, no cabe duda que mejorará nuestro conocimiento y nuestra comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes de las enfermedades de la clínica humana (PHELPS, 1977; PHELPS, HOFFMAN y col., 1975).

La tomografía computarizada de emisión de positrones comprende tres componentes principales: una instrumentación tomográfica analítica; compuestos marcados con radioisótopos que emiten positrones, y las formulaciones matemáticas correspondientes a las ecuaciones de la cinética de los marcadores, que permiten el cálculo de las diferentes variables fisiológicas. El hecho de que los trazadores utilizados en la CTE presentan un comportamiento complejo en el organismo, obliga a recurrir a modelos matemáticos y procesos de adquisición de datos muy elaborados que permiten obtener los valores de las velocidades metabólicas a partir de los datos numéricos suministrados por las imágenes de CTE-positrón, juntamente con los procedentes de las medidas realizadas en muestras de sangre arterial o venosa. Se supone, en primer lugar, que la sustancia marcada se transporta y metaboliza del mismo modo y a la misma velocidad

que la sustancia original que se investiga; exigencia que, si bien se cumple para marcadores naturales, no se cumple para sustancias análogas, en cuyo caso deben aplicarse factores de corrección. Una segunda exigencia es la necesidad de que el trazador metabolizado permanezca en el órgano investigado durante el tiempo de medición. Una tercera exigencia consiste en que la cantidad de trazador no metabolizado, y por tanto, libre de sangre y en el líquido extracelular, debe ser despreciable o exactamente conocido, durante el tiempo de la medición. De todos modos, el análisis cuantitativo de los datos de la CTE-positrón es muy complejo, pudiendo clasificarse los modelos propuestos en modelos simples, mono-compartmentales, y aquellos que exigen tratamientos más complejos, del tipo de modelos bi- o multi-compartmentales (SOKOLOFF y col., 1977; MULLANI y GOULD, 1984; TER-POGOSSIAN, RAICHLE y col., 1980). Las vidas medias de los diferentes marcadores utilizados varían desde los 2 minutos del  $^{15}\text{O}$ , hasta los 110 minutos del  $^{18}\text{F}$ , hecho que representa la principal limitación de esta técnica, pues exige la disponibilidad de un ciclotrón ubicado cerca del lugar de estudio.

Las investigaciones del metabolismo miocárdico con CTE-positrón comienzan con la utilización de *C-palmitato* (HOFFMAN, PHELPS y col., 1977), obteniendo imágenes altamente contrastadas del miocardio ventricular izquierdo, a la vez que permitieron cuantificaciones tomográficas *in vitro* del tamaño de infartos (TER-POGOSSIAN, KLEIN y col., 1980). Los estudios sobre corazón aislado y perfundido indicaron la posibilidad de aborar *in vivo* el metabolismo del miocardio, tanto utilizando dicho sustrato (WEISS, HOFFMAN y col., 1976; GOLDSTEIN, KLEIN y col., 1970), como empleando ácido cítrico o ácido pirúvico marcados con  $^{11}\text{C}$  (GOLDSTEIN, KLEIN y col., 1980; SELWYN, ALLAN y col., 1981),  $^{18}\text{F}$ -desoxiglucosa (MARSHALL, SCHELBERT y col., 1981; SCHELBERT, MEMTE y col., 1982; GOULD y GOLDSTEIN, 1984), o diferentes aminoácidos ( $^{11}\text{C}$ -, ó  $^{13}\text{N}$ -) (GELBARD, BENUA y col., 1980; HENZE, SCHELBERT y col., 1982). Por su parte, el  $^{82}\text{Rb}$  ha hecho posible el estudio *in vivo* del intercambio de cationes transmembrana, tanto en el miocardio normal (BUDINGER, YANO y col., 1980), como patológico (SELWYN, ALLAN y col., 1982). El  $^{13}\text{N}$ -amonio se ha utilizado en el estudio de la perfusión coronaria, en condiciones experimentales (SCHELBERT, PHELPS y col., 1979, 1981), y en clínica humana, donde se ha podido estudiar la vascularización miocárdica desde un punto de vista cuantitativo (BROWN, 1977), tanto en condiciones basales (KIRKEEDE y GOULD, 1984), como en condiciones de hiperemia inducida por diferentes drogas (GOULD, SCHELBERT y col., 1979). Esta técnica ha demostrado en diferentes situaciones clínicas de enfermedad coronaria una sensibilidad superior a la de las técnicas angiográficas (SCHELBERT, WISENBERG y col., 1982).

La CTE-positrón ha contribuido de manera destacada al conocimiento de la enfermedad coronaria (SOBEL, TER-POGOSSIAN y col., 1981; SCHON, SCHELBERT y col., 1982, 1982a; SCHELBERT, HENZE y col., 1983), a la vez que proporciona un método eficaz, tanto para su detección precoz como para determinar la extensión y gravedad (MULLANI y GOULD, 1984; SMALLING y GOULD, 1984), habiéndose ampliado el campo de estudio a otras patologías, tales como miocardiopatía regional, que se presenta en cuadros de distrofia muscular de DUCHENE (HENZE, PERLOFF y col., 1981).

No cabe duda que la tomografía de emisión de positrones ha de permitir la detección de isquemia miocárdica silente, así como sus consecuencias metabólicas, o

delimitar segmentos con lesiones reversibles o irreversibles, a la vez que predecir la efectividad de diferentes intervenciones o trombolisis respecto a la recuperación potencial de una zona de tejido, así como en la identificación de la restauración de una función y metabolismos normales. Por su parte, el perfeccionamiento en el manejo de aminoácidos marcados ha de permitir el estudio del proceso de reparación. En resumen, la tomografía computarizada de emisión de positrones aparece como una herramienta capacitada en la actualidad para el estudio bioquímico que soporta las bases metabólicas de la función cardíaca, tanto en condiciones normales como patológicas, aunque deben contemplarse posibles aportaciones de la tomografía de emisión de fotones (RELLAS, CORBERTT y col., 1983).

Las variables inicialmente investigadas en el cerebro mediante la utilización de tomografía de emisión incluyen el flujo sanguíneo local cerebral (BARON, BOUSSER y col., 1981; HUANG, PHELPS y col., 1981; JONES, CHESTLER y col., 1976; LAMMERTSMA, JONES y col., 1981), tasa metabólica local de glucosa (PHELPS, 1981; KENNEDY, SOKURADA y col., 1974), y tasa metabólica local de oxígeno (BARON, STEINLING y col., 1981; FEACKOWIAK, LENZI, y col., 1980). A tales parámetros ha seguido el estudio de otras variables de interés en la función cerebral, y en su patología, y que incluyen las fracciones de extracción local de oxígeno y de volumen sanguíneo (PHELPS, HUANG y col., 1979; GRUBB, RAICHLE y col., 1978), transporte facilitado (VYSKA, FREUNDLIEB y col., 1981; HEISS, KLOSTER y col., 1981), integridad de la barrera hemato-encefálica (YEN y BUDINGER, 1981; YAMAMOTO, THOMPSON y col., 1977), incorporación de aminoácidos en proteínas (PHELPS, MAZZIOTTA y col., 1982; COMAR, CARTRON y col., 1976; BUSTANY, SARGENT y col., 1981), integridad de la mielina (FREY, WIELAND y col., 1981), así como estudios de unión a receptores (COMAR, MAZIERE y col., 1979; MAZIERE, BERGER y col., 1981; TEWSON, RAICHLE y col., 1980; WELCH y TEWSON, 1979). Estos parámetros, tal como se ha indicado, han sido estudiados, tanto en sujetos humanos normales, en condiciones basales y en situaciones de actividad funcional, como en diferentes estados patológicos, tales como trastornos epilépticos, demencia, enfermedad de HUNTINGTON, enfermedad cerebrovascular, tumores intracraneales, cuyos resultados han sido ampliamente revisados por PHELPS, SCHELBERT y MAZZIOTTA (1983).

En 1980, William JAMES señaló en su trabajo clásico *Principles of Psychology* que la actividad química acompaña a la actividad cerebral (LASSEN, INGVAR y col., 1978). Desde entonces, las neurociencias han generado una gran cantidad de información acerca de la fisiología y química cerebrales y su interrelación. Desde una perspectiva diferente, las ciencias del comportamiento y del conocimiento han proporcionado un igualmente rico, aunque independiente, cuerpo de conocimiento respecto a la psicología y psicopatología. La tomografía de emisión de positrones proporciona un medio para que estas dos disciplinas, en principio independientes (fisiología-química y psicología-psicopatología), converjan, sobre la base de que estamos entrando en un momento en que comienza a ser posible relacionar la bioquímica regional cerebral con las manifestaciones, normales y anormales, del comportamiento humano. El sistema dopaminérgico ha sido principal foco de atención en la investigación cerebral reciente, dado su importante papel tanto en la fisiología normal como en diferentes enfermedades neuropsiquiá-



tricas. Hace dos décadas, A. CARLSSON y col., recogieron las pruebas suficientes que les permitieron sugerir que el mecanismo principal de acción de las drogas neurolépticas era un bloqueo de la acción de la dopamina, habiéndose confirmado que tanto las fenotiazinas como los derivados de la butirofenona son antagonistas de la dopamina, presentando una alta afinidad para los receptores de ésta. Por otro lado, numerosos estudios indican que la esquizofrenia se acompaña, a menudo, por una concentración de receptores de dopamina anormalmente elevada en el cerebro, y que una supersensibilidad a la dopamina puede ser el principal factor causal de la disquinesia tardía, un grave efecto colateral del tratamiento neuroléptico crónico (OWEN y col., 1978). Por otro lado, existen pruebas evidentes de que un déficit de la actividad dopaminérgica representa el hecho bioquímico central de la enfermedad de PARKINSON (LEE y col., 1978). La totalidad de estos estudios iniciales se refirieron a estudios postmortem de radioreceptores. La tomografía de emisión de positrones hace posible realizar estudios análogos en sujetos humanos vivos, permitiendo la visualización de la distribución y concentración de receptores marcados con sustancias radiactivas previamente administradas, fundamentalmente con  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ . El grupo de WAGNER (WAGNER, 1984; WAGNER, BURNS y col., 1983) han desarrollado un ligando radiomarcado que permite el estudio *in vivo* de los neurorreceptores para dopamina, la 3-N $^{11}\text{C}$ -metil-espiperona, que presenta una alta afinidad con los receptores de dopamina, y que presenta una vida media de veinte minutos.

La tomografía de emisión confirma los estudios autorradiográficos *postmortem*, señalando en el normal un acúmulo preferente del marcador en los ganglios basales, a la vez que existe una captación inespecífica a nivel de la corteza cerebral que representa un acoplamiento a receptores tipo 2 para serotonina. Se ha señalado, por otro lado, un incremento de la actividad en el núcleo caudado respecto al cerebelo con respecto al tiempo, apreciándose un diferente comportamiento con respecto a la edad entre varones y hembras; los varones presentan una acusada disminución en la actividad de los receptores para la dopamina con la edad. Por otra parte, el grupo de WAGNER ha comenzado el estudio *in vivo* de la actividad de dichos receptores en diferentes patologías neuropsiquiátricas, habiendo señalado, en un primer grupo de diez pacientes, un incremento en la captación a nivel de los núcleos caudado y putamen en pacientes esquizofrénicos. Queda por comprobar si los estudios *in vivo* aclararán los hallazgos señalados en las preparaciones anatómicas, hasta ahora conflictivos. En este contexto, el estudio de LEE, SEEMAN y col. (1978a) señalaron una elevada actividad dopaminérgica en cerebros esquizofrénicos, independiente del tratamiento neuroléptico. Por su parte, OWEN y col. (1978) encontraron no sólo un mayor contenido de receptores, sino una significativamente elevada constante de disociación en cerebros esquizofrénicos que habían recibido tratamiento neuroléptico. Es interesante anotar que tales drogas alivian las manifestaciones de la esquizofrenia aguda (alucinaciones, trastornos cognoscitivos, pero tienen un efecto muy limitado sobre las características de la esquizofrenia crónica (la habilidad afectiva, pobreza oratoria), habiéndose sugerido que se trata de dos entidades fisiopatológicas diferentes. La esquizofrenia crónica se asocia, a menudo, con una disminución de la capacidad intelectual, y en algunos casos, con cambios estructurales cerebrales; por el contrario, el alto contenido en receptores para dopamina pudiera ser

una característica de la esquizofrenia aguda. Por último, la relación entre receptores para dopamina y drogas neurolépticas proporcionan una base importante para la etiología de la disquinesia tardía, el efecto colateral más grave del tratamiento neuroléptico, y donde el incremento en los receptores para dopamina podría inducir a un estado de supersensibilidad a ésta.

En relación con la tomografía de emisión de fotón único, o convencional, debe indicarse su imbricación con otra tecnología de reciente adquisición, los anticuerpos monoclonales. En un artículo reciente, WAHL y col., señalan que el fragmento bivalente - F(ab')<sub>2</sub> - de un anticuerpo monoclonal, específico para el antígeno carcinoembrionario, es superior al anticuerpo intacto o al fragmento monovalente, a efectos de localizar, mediante imagen, tumores caracterizados por el mencionado antígeno (WAHL, PARKER y col., 1983). El monoclonar, marcado con <sup>131</sup>I, permite identificar masas tumorales menores de 1 g (GOLDENBERG, 1983). Esta técnica se ha asociado con la administración de un segundo anticuerpo, atrapado en un liposoma, a fin de incrementar el aclaramiento del monoclonal circulante y suprimir, con ello, la interferencia del anticuerpo libre respecto al localizado sobre el tumor (BEGENT, GREEN y col., 1982). Se ha indicado que la utilización de monoclonales como sondas en el diagnóstico oncológico, tiene desventajas en relación con la utilización de anticuerpos policlonales, debido a la heterogeneidad de la expresión antigénica tumoral (MACH, BUCHEGGER y col., 1981), lo que ha motivado la utilización de diversos monoclonales dirigidos contra diferentes epitopes del mismo antígeno (PRIMUS, NEWELL y col., 1983), o combinar monoclonales y policlonales (GAFFAR, PANT y col., 1981). La utilización de anticuerpos monoclonales en radioinmunodetección oncológica es, por tanto, una técnica en expansión (FAIRWEATHER, BRADWELL y col., 1982).

#### **d) RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (MNR)**

##### **1) Espectroscopía NMR**

Los primeros resultados positivos de la técnica de espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR) se publicaron en el año 1946, siendo de destacar que dos grupos independientes, prácticamente desconocidos entre sí, que trabajaban en laboratorios distantes, llegaron al descubrimiento de dicha técnica casi simultáneamente. BLOCH, HANSEN y PACKARD (1946) trabajaron en la Universidad de Stanford, mientras que PURCELL, TORREY y POUND (1946) lo hicieron en la Universidad de Harvard, publicando sus resultados en números consecutivos de la revista *Physical Review*. El impacto de su trabajo fue inmediato, y las aplicaciones de la NMR se ampliaron desde la Física y la Química a campos tan dispares como la Arqueología y la Medicina. El grupo de Harvard se centró sobre las transiciones de los núcleos magnéticos entre estados cuantificables en un campo magnético y sobre la absorción de resonancia de la energía de radiofrecuencia; mientras que el grupo de Stanford estudió la magnetización nuclear en un campo magnético. Los fenómenos descritos, como resonancia magnética nuclear

e inducción nuclear, son términos cuantitativamente equivalentes (ANDREW, 1955) y aportan puntos de vista complementarios de un fenómeno básico.

Durante los años siguientes, numerosos investigadores se dedicaron a este nuevo campo de la investigación, detectándose fenómenos NMR en casi todos los núcleos magnéticos en la tabla periódica de los elementos. Se detectó el fenómeno NMR en sólidos, líquidos y gases, en semiconductores y metales, en polímeros, membranas y, prácticamente, en todas las formas de la materia. La frecuencia de resonancia y el campo magnético son proporcionales entre sí, estando la constante de proporcionalidad determinada por el momento magnético del núcleo en estudio. De este modo, una vez se ha determinado la frecuencia de NMR en un campo magnético conocido, cualquier otro campo magnético desconocido podrá detectarse de manera precisa mediante la simple medida de la frecuencia de NMR en el nuevo campo. Así, la NMR se ofrece al físico como un excelente magnetómetro para la medida de campos magnéticos en el laboratorio. En Stanford se estudió la NMR de protón en el agua, mientras que en Harvard se encontró, por primera vez, en parafina sólida. Los tiempos de relajación se introdujeron desde el comienzo de los estudios, encontrándose los fundamentos para la comprensión de tales parámetros básicos en los trabajos pioneros de BLOCH (1946), BLOCH, HANSEN y col. (1946) y de BLOEMBERGEN, PURCELL y col. (1948), siendo esta última referencia clásica en el estudio de los procesos de relajación y conocida simplemente como BPP. En los primeros años, el fenómeno NMR se detectó utilizando una fuente estable de radiación del tipo de energía de radiofrecuencia, frecuentemente denominada como *onda de detección* (CW). El espectacular descubrimiento por HAHN (1950) del fenómeno del eco de spin estimuló la utilización de la NMR pulsada. El espectro NMR pudo ser obtenido mediante la transformada de FOURIER del decaimiento de la señal de inducción libre, con lo que los tiempos de relajación pudieron determinarse con mayor simplicidad. En 1954, se habían publicado unos cuatrocientos trabajos sobre NMR, que fueron recogidos por ANDREW (1955). Dos libros de aparición inmediata (ABRAGAM, 1961, y SLICHTER, 1978) recogieron los principios físicos fundamentales de la NMR, siendo reconocidos como obras fundamentales en el desarrollo de este campo.

Poco después de la divulgación original del fenómeno NMR, diferentes autores (KNIGHT, 1949; DICKINSON, 1950; PROCTOR y YU, 1950) señalaron que la frecuencia NMR de un núcleo dado era, en parte, dependiente de la forma química en que se encontraba el elemento en cuestión. Los electrones moleculares orientan discretamente al núcleo y desplazan la resonancia, efecto que se denominó desplazamiento químico. Consecuentemente, una molécula cuyo núcleo se dispone en diferentes ambientes dará lugar a un espectro con diferentes respuestas NMR distintivas (ARNOLD, DHARMATTI y col., 1951). Los acoplamientos de spin proporcionan los hechos más distintivos en el espectro NMR (GUTOWSKY, McCALL y col., 1951; HAHN y MAXWELL, 1951), por lo que el espectro NMR ofrece un patrón de identidad de cada compuesto químico y hace de la espectroscopía NMR una de las herramientas de más valor analítico y estructural para el químico. La espectroscopía NMR de alta resolución, la frecuencia NMR del protón ha conseguido incrementarse desde 40 a valores superiores a 100MHz, frecuencia que corresponde a un campo magnético de 2.3 tesla. Otros núcleos, principalmente  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  y  $^{31}\text{P}$  han sido estudiados bajo condiciones de alta resolución. Por su parte, los

métodos pulsados han reemplazado a la detección CW. La exigencia de una mayor resolución y sensibilidad hacen necesarios mayores campos magnéticos. En la actualidad, la utilización de imanes superconductores posibilita el registro del espectro NMR del protón a frecuencias cercanas a los 600 MHz en campos de 14 tesla. La utilización de la espectroscopía NMR de alta resolución ha transferido dicha tecnología desde la Química a la Bioquímica, Microbiología, Farmacología, Química agrícola, ciencia de los polímeros y, actualmente, a la Biología y la Medicina.

La aplicación de la espectroscopia de NMR a la Biología puede localizarse en los orígenes de la técnica, pues BLOCH, poco después de sus primeros experimentos con éxito, obtuvo una fuerte señal NMR de protón cuando colocó uno de sus dedos en campo magnético de su espectrómetro. Por su parte, PURCELL y RAMSEY, 1948, colocaron sus cabezas en un campo de 2-tesla del ciclotrón de Harvard, ajustando alrededor de las mismas un imán conectado a un potente generador de radiofrecuencia, sintonizado a la frecuencia NMR del protón. A los 35 años de esta experiencia, ninguno de los físicos presentan señal alguna de su aventura (ANDREW, 1984).

Desde entonces, se han señalado diferentes experiencias realizadas sobre materiales de interés biológico (SHAW y ELSKEN, 1950; JACOBSON, ANDERSON y col., 1954), pero hubo que esperar al desarrollo de la NMR de alta resolución para conseguir avances positivos. A partir de la década de los años 60, comenzaron a obtenerse espectros NMR de alta resolución de enzimas y de otras proteínas y biomoléculas en solución, proporcionando información estructural dinámica que ha resultado clave en el desarrollo de la Biología y de la Bioquímica (WILLIAMS, ANDREW y col., 1980). En otro tipo de estudios, la respectroscopía de NMR se ha aplicado a diferentes sistemas vivos, siendo uno de los trabajos pioneros el de MOON y RICHARDS (1973), quienes realizaron estudios NMR de alta resolución de  $^{31}\text{P}$  en eritrocitos intactos, pudiendo identificar los diferentes metabolitos. Este estudio se siguió por el registro del espectro de NMR de  $^{31}\text{P}$  en músculo intacto de rata (HOULT, BUSBY y col., 1974). La obtención de imanes de mayor diámetro interior (10 cm.) posibilitó el estudio de órganos aislados y perfundidos, tal como corazón, riñón e hígado, utilizando fundamentalmente la NMR de  $^{31}\text{P}$ , aunque también se obtuvieron espectros NMR de  $\text{H}^1$  y  $^{13}\text{C}$ . La evolución de estas técnicas concluyó en la obtención de imágenes espectroscópicas de diferentes sistemas vivos por NMR a partir del año 1973. Obviamente, el prerrequisito de aplicación de la espectroscopía NMR de alta resolución en humanos fue la construcción de imanes con un área de acceso mucho mayor que los existentes. En el año 1980 se hizo asequible un imán superconductor con un campo de 1.9 T, un diámetro de 20 cm y una capacidad de alta resolución sobre regiones de 2.4 cm de área, lo que hizo posible el examen de los miembros, registrándose espectros de los núcleos  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^1\text{H}$ . De los diferentes núcleos capaces de facilitar información mediante espectroscopía de NMR, solamente tres parecen ser capaces de aportar información de compuestos biológicos específicos: hidrógeno ( $^1\text{H}$ ), carbono ( $^{13}\text{C}$ ) y fósforo ( $^{31}\text{P}$ ). Otros, como el sodio ( $^{23}\text{Na}$ ) pueden facilitar imágenes similares a la obtenida por protones (DE LAYRE, ING WALL y col., 1981), y, ocasionalmente, el  $^{31}\text{P}$  puede producir imágenes de la distribución de un metabolito único, tal como la fosfocreatina (BURT y KOUTCHER, 1984), si bien otros núcleos, tal como  $^{19}\text{F}$ , o compuestos enriquecidos en  $^{13}\text{C}$  están siendo utilizados. En

relación con los núcleos indicados, existen tres clases de información: la medida de la concentración de un producto labil; la medida de un determinado fenómeno basado sobre la tasa de un intercambio químico, tal como la determinación del pH a partir del desplazamiento químico del fosfato, y la detección de compuestos que sirven de marcadores, por ejemplo, del desarrollo ontogénico, o de una enfermedad. El espectro más estudiado ha sido el  $^{31}\text{P}$  en el campo de la bioenergética (revisión de BURT y KOUTCHER, 1984). Debe indicarse que la espectroscopía de NMR tiene su principal desventaja en su baja sensibilidad, pues el estudio se limita a compuestos presentes en una concentración mínima de 0.2-0.5 mM. Presenta, en cambio, la gran ventaja de estudiar compuestos con metabolismo activo, al contrario de las técnicas criogénicas que estudian cantidades totales de compuestos (GADIAN, 1983). Por otro lado, la NMR proporciona datos sobre concentraciones relativas de compuestos, exigiendo la cuantificación de concentraciones absolutas de metabolitos procedimientos especiales de calibración. De todos modos, la espectroscopía de NMR proporciona un método excelente para examinar relaciones mal comprendidas entre metabolismo y función tisular, al poderse seguir, de manera continua, cambios metabólicos *in vivo*. El tiempo requerido para un registro válido es de, aproximadamente, 1 minuto; que si bien limita el tiempo de resolución del estudio, cuando existen cambios cíclicos, dicho tiempo de resolución puede ampliarse mediante la sincronización del registro de NMR con las diferentes partes del ciclo funcional; tal es el caso del ciclo cardiaco mediante el ECG, o del cerebro mediante el EEG.

La espectroscopía de  $^{31}\text{P}$  se ha mostrado particularmente eficaz en el estudio del metabolismo muscular (RADDA, BORE y col., 1984), y ha demostrado su utilidad en el estudio clínico de pacientes con diferentes miopatías, especialmente en las patologías mitocondriales (ARNOLD, MATTHEWS y col., 1983). Por otro lado, aunque se publicaron diferentes estudios de NMR de  $^{31}\text{P}$  sobre cerebros de animales desde la introducción de bibinas de superficie (ACKERMAN, GROVE y col., 1980), las investigaciones sobre humanos es muy reciente; CADY, DAWSON y col., (1983) estudiaron el metabolismo intracelular en cerebros de recién nacidos, observando una marcada señal en la región fosfomóster que asignaron a la ribosa-5-fosfato, siendo importante el que la relación fosfocreatina/ $\text{P}_i$  se presenta disminuida en recién nacidos que han sufrido hipoxia durante el mecanismo del parto, respondiendo rápidamente a la terapéutica específica.

Por su parte, la espectroscopía de NMR de  $^{13}\text{C}$  proporciona un método excelente para diferenciar entre estructuras químicas similares, dado que su frecuencia de resonancia es muy sensible a la estructura de la que forma parte, pero a costa de una sensibilidad muy reducida en comparación con el  $^{31}\text{P}$  o el  $^1\text{H}$  (ALGER y SCHULMAN, 1984). Se han desarrollado tres métodos diferentes, con el fin de estudiar la NMR de  $^{13}\text{C}$  *in vivo*. El primer método consiste en observar las resonancias de los núcleos de  $^{13}\text{C}$ , naturalmente abundantes, en compuestos altamente concentrados (NORTON, 1982). Triacilglicérols y glucógeno han sido estudiados de esta manera. El segundo método utiliza un sustrato enriquecido con  $^{13}\text{C}$ , tal como 1- $^{13}\text{C}$  glucosa, 3- $^{13}\text{C}$  alanina, ó 2- $^{13}\text{C}$  acetato, que al seguir la vía metabólica correspondiente, permite estudiar suspensiones celulares (den HOLLANDER, SCHULMAN, 1983; COHEN, GLYNN y col., 1981; den HOLLANDER, BROWN y col., 1979), y órganos aislados perfundidos (COHEN y

SHULMAN, 1980; SILLERUD y SCHULMAN, 1983; COHEN, ROGNSTAD y col., 1981; COHEN, SCHULMAN y col., 1979; BAILEY, GADIAN y col., 1981), aunque se ha utilizado recientemente para el estudio de diferentes vías metabólicas *in vivo* (ALGER, SILLERUD y col., 1981; NEUROHR, BARRETT y col., 1983). El tercer método observa los compuestos marcados por el  $^{13}\text{C}$  de manera indirecta, a través del acoplamiento-J a las resonancias de  $^1\text{H}$  (LEVY y NELSON, 1972), metodología aplicada al estudio de suspensiones celulares (SILLERUD, ALGER y col., 1981), y experimentado recientemente en órganos aislados (ROTHMAN, den HOLLANDER y col., 1984). Una revisión actualizada de las aplicaciones de la espectroscopía de NMR en el estudio de la fisiología celular es ofrecida por BALABAN (1984), que exigen técnicas quirúrgicas, aunque sean mínimas, para su correcta colocación; lo que se obvia mediante la utilización de boinas de campo homogéneo (espectroscopía tópica).

Recientemente se han conseguido imanes superconductores con un campo de 1.5 T y 100 cm de diámetro con una probada capacidad de alta resolución, lo que permite obtener espectros NMR de cualquier parte del organismo (GADIAN, 1982; GADIAN, RADDA y col., 1981; BOTTOMLEY, HART y col., 1983; CRESSHULL, DAWSON y col., 1981), si bien se han indicado diferentes problemas en el empleo de bobinas de superficie (HAASE, HANICKE y col., 1983).

## i) FUNDAMENTOS

Los dos componentes principales de un equipo instrumental de NMR incluyen el *imán*, que proporciona el campo magnético estático ( $H$ ), orientado en el eje  $z$  y que polariza al núcleo en dos estados diferentes de energía; y el *espectrómetro*, que no es sino un radio-receptor; a ellos hay que añadir un campo oscilante ( $H_1$ ) proporcionado por la bobina que rodea al objeto en estudio, alimentada por una fuente de radiofrecuencia ( $H_1$  se orienta en el plano  $xy$  e induce una transición entre los dos estados de energía señalados). La energía absorbida (o emitida) lo es en forma de radiación electromagnética (EM), y de acuerdo con la ley de PLANCK, la energía de radiación EM es proporcional a su frecuencia.

$$\Delta E = h \nu \quad (165)$$

donde  $\Delta E$  es la energía,  $\nu$  es la frecuencia de transmisión, y  $h$  (llamada *h barra* es la constante de PLANCK ( $h$ ) dividida por  $2\pi$ ). La ecuación (165) implica que las regiones del espectro EM tienen diferentes energías sobre la base de sus diferentes rangos de frecuencia para provocar el paso de una partícula al estado de mayor energía, es la base de toda espectrometría molecular, incluida la NMR. Tal requerimiento se basa sobre el concepto de que algunos núcleos atómicos tienen un momento angular, o espín, existiendo una energía asociada con cada estado de éste. De manera análoga a la energía asociada con cada estado de éste. De manera análoga a la energía existente en estados discretos o cuantificados, el momento angular del espín está también cuantificado. La diferencia de energía entre dos estados del espín está determinada por:

$$\Delta E = \gamma \hbar H_0 \quad (166)$$

donde y se denomina *constante giromagnética*, específico para cada núcleo. Combinando las ecuaciones (165) y (166), se obtiene

$$\omega = \gamma H_0 \quad (167)$$

donde  $\omega$  es la frecuencia de la energía EM requerida para provocar la transición entre los diferentes estados del espín, y define la frecuencia de resonancia a la que el núcleo absorbe energía. El campo  $H_0$  debe ser muy homogéneo, particularmente en la NMR de alta resolución

La ecuación (167) presupone que el campo magnético y la frecuencia son parámetros variables en la NMR. Es posible bien variar el intervalo de frecuencia, manteniendo el campo constante de manera similar a lo que ocurre en la espectroscopía ultravioleta, o de infrarrojo, o manipular el campo magnético, permaneciendo invariable la frecuencia, lo que se hace en la resonancia; técnica denominada espectroscopía NMR de onda continua (CW). Existe un método alternativo basado en la aplicación de transformadas de FOURIER.

La sensibilidad de un ensayo mediante NMR depende de varios parámetros -diseño de la bobina, campo magnético, sensibilidad del núcleo y tamaño de la muestra-, aunque está determinada fundamentalmente por la distribución de los núcleos entre los dos estados de espín. Cuanto mayor sea la diferencia entre las poblaciones entre los dos estados, mayor será la señal. Dado que esta diferencia es pequeña, la NMR es, intrínsecamente, una técnica muy poco sensible. La distribución de los núcleos entre los dos estados de espín está determinada por la distribución de BOLTZMAN:

$$\Pi_{superior} / \Pi_{inferior} \propto e^{-\Delta/kT} = e^{-\gamma h H_0 / kT} \quad (168)$$

donde  $\Pi_{superior}$  y  $\Pi_{inferior}$  representan a los núcleos en los estados de espín superior e inferior, siendo  $k$  la constante de BOLTZMAN y  $T$  la temperatura absoluta. La ecuación (168) señala que las poblaciones relativas de los dos estados de espín depende, de manera exponencial, de la diferencia de energía entre los dos estados. Dado que la diferencia de energía ( $\Delta E$ ) es proporcional a  $H_0$  un incremento en la intensidad del campo magnético inducirá una mayor diferencia entre los dos estados de espín, y, por tanto, de un incremento en la asimetría en la población de los estados de espín, lo que reforzará la señal de NMR.

La ecuación (167) predice que todos los núcleos de un sistema dado resonarán el mismo  $H_0$  para una frecuencia dada. La resonancia actual de un sistema admite diferentes valores de  $H_0$  (dentro de un estrecho margen de valores) para un núcleo dado, dependiendo de su ambiente electrónico y molecular. Tales diferencias en las frecuencias de absorción, o desplazamiento químico, representan una herramienta de considerable valor en la NMR. El campo magnético efectivo ( $H_{local}$ )

$$H_{local} = H_0 + H_e \quad (169)$$

donde  $H_e$  representa el campo inducido por el ambiente local.  $H_e$  tiene varios subcom-

ponentes, debido a efectos diamagnéticos o paramagnéticos, o a efectos de desplazamiento causados por las propiedades de los anillos aromáticos, o por la presencia de grupos dipolares en la molécula (efectos revisados por AKITT, 1972; POPLE, ANDERSON y col., 1959). Tales desplazamientos químicos son la base de la NMR de alta resolución, tanto *in vivo* como *in vitro*. Los desplazamientos químicos se miden con relación a la posición de un compuesto arbitrario de referencia, utilizándose el tetrametilsilano como referencia en la NMR de protón y de carbono. Los desplazamientos químicos se miden en unidades de frecuencia (ciclos/sg), siendo dependientes de la intensidad del campo

$$\delta = (H_i - H_r / H_o) \times 10^6 = (w_i - w_r / w_o) \times 10^6 \quad (170)$$

donde  $w_i$  y  $H_i$  son la frecuencia y el campo en que ocurre la resonancia del núcleo investigado, y  $H_r$  y  $w_r$  el campo y la frecuencia del núcleo de referencia, y  $H_o$  y  $w_o$  el campo y la frecuencia del espectrómetro.  $\delta$  es adimensional, y se mide en partes por millón (ppm), siendo independiente del campo.

Dado que  $\gamma$  es diferente para cada núcleo, a un  $H_o$  constante, la manipulación de  $w$  a la frecuencia apropiada permite el estudio seriado de núcleos diferentes, lo que permite la investigación de varias partes de una misma molécula, tal como un ligando unido a su proteína, en el caso de la estructura de un gen (COLEMAN, ANDERSON y col., 1976), de una enzima (CHLEBOWSKI, ARMITAGE y col., 1977), o de un anticuerpo (GETTINS, POTTER y col., 1977). Otro ejemplo de cómo los efectos de la mecánica cuántica pueden originar efectos positivos, lo muestra el fenómeno denominado partición de espin-espin, efecto que es independiente de la intensidad del campo, al contrario de los señalados para el denominado efecto de desplazamiento químico, y que presume que el campo magnético en el núcleo está influido por la disposición de los protones en grupos adyacentes. En la actualidad, las técnicas de imagen no son lo suficientemente sofisticadas o sensibles como para poder detectar la mayoría de estos efectos mecánico-cuánticos, aunque aparecen como elementos de muy valiosa ayuda en espectroscopía NMR de alta resolución aplicada a sistemas biológicos (COHEN, OGAWA y col., 1979).

La sensibilidad de un espectro regional de NMR depende de varios factores, resultado la relación señal/ruido de un pico, en particular, de la concentración de la especie química presente; de su constante giromagnética; del volumen de la muestra; de la intensidad del campo magnético, y de la homogeneidad de dicho campo.

Entre los problemas que presenta el estudio espectroscópico de los sistemas biológicos destaca el hecho de que los compuestos acoplados a una matriz o a una macromolécula presentan un acortamiento de  $T_2$ , tal como los protones del agua acoplada a proteína. Del mismo modo, los fosfolípidos de las membranas no son visualizados por NMR- $^{31}\text{P}$ , pues están intensamente unidos a la matriz proteica y presentan un acortamiento muy acusado de tal parámetro (BECKER, 1980). Otro problema deriva de la abundancia de agua, que eclipsa otras señales, lo que hacen necesarios otros métodos de supresión de la señal del agua (YOSHIZAKI, SEO y col., 1981); el empleo



de bobinas de superficie ha permitido el estudio de metabolitos en el cerebro de la rata (BEHAR, den HOLLANDER y col., 1983). Un tercer factor de interferencia lo representa el constante movimiento de núcleos y átomos, debido al movimiento browniano junto a un movimiento dirigido, debido a interacciones iónicas o estéricas; ello implica un desplazamiento físico real de los átomos en el espacio (JACOBSESN y COHEN, 1982), lo que ha sido aplicado principalmente a estudios de variaciones del pH -tanto en situaciones fisiológicas en relación con restos de fosfato o histidina (POLLARD, SHINDO y col., 1979), como en situaciones patológicas de isquemia (FLAHERTY, WISFELDT y col., 1982)-. En el mismo sentido, se han estudiado los desplazamientos de los grupos fosfato del ATP por diferentes cationes divalentes (GUPTA, MOORE y col., 1980), así como los denominados experimentos de saturación de transferencia (MEYER, KUSHMERICH y col., 1982), aplicados al estudio, a nivel molecular, de la bioenergética en corazón y cerebro aislados (MATTEWS, BLAND y col., 1982; SHOUBRIDGE, BRIGGS y col., 1982).

## 2) Imagen NMR

Al contrario de la progresión uniforme de la espectroscopía NMR desde la Física, a través de la Química, a la Biología y a la Medicina (tal como hemos resumido), la segunda aplicación básica en la clínica de la NMR, la imagen, presenta una evolución diferente. En una carta a *Nature* en 1973, LAUTERBUR publicó la primera imagen por NMR de un objeto heterogéneo, señalando el hecho simple de que si un campo de gradiente se aplica a un objeto estructurado, cada núcleo responde con su propia frecuencia de NMR determinada por su posición, siendo el espectro correspondiente una proyección monodimensional de la densidad nuclear a lo largo de la dirección del gradiente, por lo que, aplicando dicho gradiente en una serie de direcciones, se obtiene una serie de proyecciones, y utilizando un algoritmo apropiado, se genera una imagen bidimensional de NMR de protón del objeto a partir de sus proyecciones, de una manera semejante a lo que sucede en la CT de rayos-X. El impacto de esta primera imagen y el trabajo que generó ha sido impresionante, del tal modo que diferentes industrias ofrecen tomógrafos NMR que genera imágenes de alta calidad de cualquier parte del cuerpo humano, las cuales han logrado revolucionar la técnica de la imagen en la práctica clínica, siendo a través de este hecho por lo que la NMR ha llegado a formar parte del vocabulario común (STEINER y RADDIA, 1984).

De la misma manera que la espectroscopía de NMR en sí misma ha tenido una prehistoria, la imagen por NMR presenta su propia historia en la utilización de los gradientes del campo magnético. Las proyecciones de NMR unidimensionales fueron investigadas por primera vez en Francia, en estructuras simples cristal-líquido, estudiándose sus respuestas dinámicas (GABILLARD, 1951, 1952) en metodología de almacenaje de información (ANDERSON, GARWIN, 1955; ANDREW, FINNEY y col., 1970), y en la investigación de estructuras periódicas mediante el métodos de difracción de NMR (MANSFIELD y GRANNELL, 1973). En una patente profética, registrada en 1972, DAMADIAN expuso, sin mucho detalle, que el cuerpo humano podría ser investigado con fines clínicos mediante NMR. El mismo autor ya había apuntado la observación

importante de que los tiempos de relajación,  $T_1$  y  $T_2$ , eran significativamente mayores en tejidos cancerosos que en el tejido normal correspondiente (DAMADIAN, 1971, 1980).

En su corta vida, varios han sido los nombres que se han utilizado en la literatura para describir esta tecnología; por ejemplo; imagen por NMR, imagen de espin, tomografía por NMR, y zeugmatografía por NMR. Los primeros tres nombres son concisos y autoexplicativos, siendo claramente equivalentes; el último nombre, sin embargo, aparece individualizado. LAUTERBUR (1973), en su artículo original, señaló que, al contrario de la microscopía tradicional, la resolución del detalle en las imágenes por NMR no se relacionaba con la longitud de onda de la radiación luminosa. La resolución y la discriminación espacial vienen determinadas por el campo magnético y su gradiente, mientras que el campo electromagnético de radiofrecuencia sirve para detectar el fenómeno de NMR. Dado que ambos campos interactúan en el objeto, LAUTERBUR acuñó la palabra *zeugmatografía* (del vocablo griego *zeugma*, que significa trabajar juntos). Este nombre aparece demasiado complicado para garantizar su supervivencia.

Dado que el hidrógeno es el elemento más abundante en todos los organismos vivos, la NMR del protón se presenta como un método particularmente eficaz en el campo de la imagen en Biología y Medicina, si bien el campo se ha ampliado a NMR de  $^{19}\text{F}$ ,  $^{23}\text{Na}$  y  $^{31}\text{P}$  (KRAMER, 1981). El sodio es el segundo núcleo más abundante de los observables por NMR en los tejidos vivos. Los diferentes cambios patológicos, tales como diferentes tipos de lesión celular, edema o necrosis, que se acompañan de una expansión del espacio extracelular, o que alteran la bomba de sodio, resultan en un incremento en la concentración de sodio tisular. Mientras que los protones y otros núcleos presentan un espín nuclear de  $1/2$ , lo que proporciona una única transición NMR con su mayor momento de relajación a bajos campos magnéticos, siendo la interacción magnética dipolar, el isótopo de Na lo que permite potencialmente tres transiciones, cada una de ellas con diferentes tasas de relajación, y dado su momento cuadrupolar, puede relajarse mediante gradientes de campo eléctrico (BRUNNER y ERNST, 1979; SHPORER y CIVAN, 1974) del orden de 100 A, que son comunes sobre las superficies de las macromoléculas y de las membranas. La observación del sodio es 10.000 veces menos sensible a NMR que los protones (MAUDSLEY y HILAL, 1984), pero el hecho de la variación en la concentración de Na intracelular en diferentes situaciones hace de la imagen por NMR de Na una herramienta eficaz, lo que se consigue por medio de desplazamientos paramagnéticos inducidos que separan las resonancias del sodio intra- y extra-celulares, lo que se ha observado mediante espectroscopía de alta resolución. La imagen se ha demostrado en el músculo esquelético (GUPTA y GUPTA, 1982), y en el corazón isquémico (FOSSEL, 1984) aislados, si bien la baja sensibilidad de esta NMR puede limitar su aplicación clínica (MAUDSLEY, HILAL y col., 1983), junto a los posibles efectos tóxicos de las sustancias empleadas para conseguir el desplazamiento paramagnético.

En cuanto a su aplicación a la imagen médica, la NMR ofrece algunas ventajas importantes: no utiliza radiación ionizante, es un método no-invasivo y, utilizada adecuadamente, se ofrece como una técnica sin riesgo, mucho más segura que las

tecnologías de rayos-X, rayos-gamma, positrones o iones pesados. Debe señalarse también que en contraste con las técnicas ultrasónicas, la radiación penetra en las estructuras óseas sin atenuación. Por otro lado, junto a la información morfológica, la imagen por NMR proporciona parámetros diagnósticos adicionales, a través de los tiempos de relajación, lo que no ofrece ninguna de las otras modalidades de imagen. Por último en contraste con la CT por rayos-X, la imagen por NMR puede proporcionar de manera directa imágenes de cortes transversales, sagitales o de orientación arbitraria. La primera imagen humana se publicó en 1976 (un dedo) (MANSFIELD y MAUDSLEY, 1976), a la que siguieron en 1977 las imágenes de una mano (ANDREW, BOTTOMLEY y col., 1977) y del tórax (DAMADIAN, GOLDSMITH y col., 1977), y, en 1978, la imagen del abdomen (MANSFIELD, PYKETT y col., 1978), y de la cabeza (CLOW y YOUNG, 1978). Desde entonces, las imágenes por NMR han mejorado significativamente en calidad, tanto en resolución como en discriminación tisular (ALFIDI, HAAGA y col., 1982; BOTTOMLEY, HART y col., 1983; ANDREW, 1983; MANSFIELD y MORRIS, 1982), a la vez que se señala la posibilidad de obtener imágenes globales del organismo (MOORE y HOLLAND, 1980; MANSFIELD, MORRIS y col., 1980), aunque es el cerebro quien sigue recibiendo la mayor atención (GERARD y ROSSI, 1984).

Uno de los campos más interesantes en la aplicación en clínica humana de la NMR son los aspectos de seguridad de la técnica. Señalamos anteriormente la exposición de los pioneros a diferentes campos magnéticos hace 35 años, sin que se haya detectado fenómeno adverso alguno; de todos modos, durante la imagen clínica por NMR los individuos, y el equipo operador, están expuestos simultáneamente a tres tipos de campo magnético. En condiciones normales, los campos magnéticos estáticos utilizados varían entre 0.04T y 1T ( $1T = 10^4$  gaus); por su parte, los tiempos de variación de los gradientes del campo magnético son de baja amplitud, y sus tasas de cambio varían entre  $0.004 \text{ Ts}^{-1}$  y  $20 \text{ Ts}^{-1}$ , variando los campos magnéticos de radiofrecuencia entre un MHz y 7 MHz (SAUNDERS y SMITH, 1984).

La extensa literatura sobre los efectos de los campos magnéticos estáticos sobre los sistemas biológicos es contradictoria, en parte debido a la ausencia de controles apropiados, especialmente en los estudios referidos a animales vivos. Se ha demostrado que los campos estáticos pueden afectar ciertas reacciones químicas *in vitro* (ATKINS, 1976; McLAUGHLAN, 1981; HABERDITZL, 1967), si bien consideraciones termodinámicas indican que tales efectos son despreciables *in vivo* a temperatura corporal y en campos magnéticos inferiores a 10T (ATKINS, 1976). No existen pruebas evidentes de efectos mutagénicos, ni *in vitro* ni *in vivo* (COOKE y MORRIS, 1981; SCHWARTZ y CROOKS, 1982); a pesar de haberse señalado una depresión de la respiración en los tejidos embrionarios *in vitro* (COOK, FARDON y col., 1969; FARDON, POYDOCK y col., 1966), pero en ningún caso se han señalado alteraciones en el desarrollo de los diferentes órganos *in vivo*. Se han señalado diferentes efectos de campos magnéticos de varios tesla de intensidad sobre el comportamiento, efectos que son significativamente reproducibles en primates (DE LORGE, 1979). Se ha señalado la posibilidad de que se generen potenciales de flujo a través de los vasos sanguíneos, debido a que el flujo de la sangre es perpendicular al del campo, pero su significado biológico se desconoce (BEISCHER, 1969). En campos de 2.5T, puede calcularse que el potencial de flujo puede

aproximarse al umbral de despolarización de las células miocárdicas, habiéndose señalado diferentes tipos de arritmias (BEISCHER y KNEPTON, 1964; SAUNDERS y ORR, 1983). Diferentes estudios epidemiológicos sobre sujetos expuestos a diferentes campos no han mostrado resultados significativos, si bien permiten concluir el que los campos magnéticos estables, de la intensidad utilizada en NMR, no ejercen efectos indeseables (MARSH, ARMSTRONG y col., 1982), si bien existe una tendencia general a la revisión del problema (NRPB, 1983).

Los cambios rápidos en los campos magnéticos inducen corrientes eléctricas en los tejidos, que pueden ser lo suficientemente intensas como para interferir en la función normal de células nerviosas y fibras musculares. Una respuesta sensorial perfectamente establecida del organismo a cambios rápidos en los campos magnéticos es la sensación de destellos luminosos (fósfenos magnéticos), causados por la estimulación eléctrica de la retina (BUDINGER, 1979). Los efectos pueden ser particularmente nocivos a nivel cardíaco, aunque requieren la exposición a tasas de cambio de densidad de flujo muy elevadas (POLSON, BARKER y col., 1982, 1982a), siendo la fibrilación ventricular la respuesta más seria al flujo de corrientes eléctricas a través del cuerpo (ROY, 1980; WATSON, WRIGHT, 1973).

Por último, la absorción de campos magnéticos de radiofrecuencia utilizados en la imagen clínica por NMR, origina un incremento en la oscilación de átomos y moléculas, con la subsecuente generación de calor. Las lentes oculares son lugares particularmente sensibles a la radiación de radiofrecuencia y de microondas, lo que resulta en la formación de cataratas (KRAMER, HARRIS y col., 1978). Se han señalado igualmente efectos teratogénicos en animales (O'CONNOR, 1980), así como una reducción en las capacidades del comportamiento operativo, tanto en animales como en humanos (De LORGE, 1979). Otros hechos señalados han sido un incremento del eflujo de calcio por parte del tejido cerebral (BLACKMAN, ELDER y col., 1979), y un incremento en la frecuencia de lesiones cromosómicas en linfocitos humanos cultivados y de otras especies de animales (HELLER, 1979; CHEN, SAMUEL y col., 1974; HUANG, EAGLE y col., 1977), si bien no se han señalado aberraciones cromosómicas en linfocitos medulares (HUANG, EAGLE y col., 1977; McREE y McNICHOLS, 1981). Desde el punto de vista epidemiológico, no se han señalado alteraciones constatables (SILVERMAN, 1980). Es interesante señalar que dentro del contexto de los posibles efectos adversos del empleo clínico de la NMR, existe una discordancia clara entre los datos aportados por las comunidades científicas occidental y del bloque de los países del Este (SAUNDERS y SMITH, 1984).

## i) FUNDAMENTOS

Existen diferencias entre los sistemas de CT y NMR. Mientras que la CT exige una fuente externa de energía que, una vez que atraviesa el objeto en estudio es recogida por un receptor, la NMR se basa en la interacción de campos magnéticos con los diferentes núcleos del objeto. Por otro lado, mientras la CT es una tecnología bidimensional, con excepción de algunos intentos de reconstrucción en tres dimensiones (WOOD, KINSEY y col., 1979), la NMR es intrínsecamente tridimensional.

Si consideramos  $\vec{x}$  como un vector de coordenadas espaciales, en CT  $\mu(\vec{x})$ , el coeficiente de atenuación es la propiedad física que permite la obtención de la imagen mientras que en la NMR se manejan tres propiedades espaciales:  $M_0(\vec{x})$ ,  $T_1$  y  $T_2$  (en este sentido, la NMR recuerda a la imagen por ultrasonido), pero esas tres propiedades proporcionan la imagen de manera diferente.  $M_0(\vec{x})$  se relaciona con la distribución de los núcleos móviles de hidrógeno (en la NMR de protones, la técnica más ampliamente estudiada y utilizada), y tiene un papel comparable al de  $(\vec{x})$  en la CT, y proporciona el perfil general de la imagen, contribuyendo  $T_1$  y  $T_2$  (los tiempos de relajación) a la calidad y nitidez de la imagen, de manera significativa, en cuanto se comportan como factores locales. Es posible obtener imágenes  $T_1$  y  $T_2$  puras, pero la imagen práctica se con la combinación de los tres parámetros.

En la CT, las entradas al sistema son pulsos de rayos-X que se dirigen a diferentes partes del objeto, recogiéndose la información mediante una codificación espacial. En la NMR, una señal compleja,  $\vec{P}(t)$  (un vector de cuatro componentes en función del tiempo) es transmitida al sistema NMR, del que emerge una señal compleja ( $S(t)$ ), siendo la información codificada en el tiempo. Aunque la integral de FOURIER puede utilizarse en la recomposición de la imagen, tanto en el dominio espacial como temporal, no deben considerarse a la CT y a la NMR como procesos similares.

En un sistema de CT, la señal de entrada es homogénea, uniforme en intensidad, aunque variable en dirección. En la NMR, las señales que conforman la entrada al sistema pueden ser controladas por el usuario, de tal manera que sus interacciones con el objeto son moduladas, lo que posibilita la obtención de un sinfín de imágenes. Los elementos básicos de un sistema CT lo componen un emisor de energía (que será atenuada a su paso por el objeto), y un detector de señales (junto al soporte necesario para el proceso de la señal y la obtención de la imagen). Un sistema de NMR se compone, básicamente, de un imán (que proporciona un campo magnético ( $\vec{H}_0$ ) fuerte (aproximadamente 0.5 T), uniforme y estable; un transmisor de radiofrecuencia (RF), que aporta un campo magnético de radiofrecuencia al objeto; un sistema de gradiente, que asegura la variabilidad temporal de los campos magnéticos, y un sistema detector de la señal de salida ( $S(t)$ ) junto al soporte informático correspondiente (HANLEY, 1984).

El modelo del desplazamiento del espín del protón es tan básico a la NMR como la absorción de fotones lo es a la CT. Por su parte, en lugar de la ley de LAMBERT-BEER, que describe la absorción de fotones, la NMR tiene en la ecuación de BLOCH el fundamento matemático básico. Si se piensa en una peonza que gira sobre su eje, lo hace formando un ángulo,  $\alpha$ , con la vertical (precesión). Este es el ejemplo más simple del protón y su espín (PYKETT, 1982); un hecho que únicamente puede ser estudiado y comprendido por la mecánica cuántica (ABRAGAM, 1961). Bajo condiciones adecuadas, el protón (con su espín y campo magnético asociados) precesa alrededor de un campo magnético (un vector), de la misma manera que una peonza precesa alrededor de la vertical. En términos de esta imagen, la ecuación de BLOCH (1946) permite un tratamiento preciso del proceso, en el que destacan tres hechos: 1) la frecuencia de precesión (ciclos por segundo) de un protón en un campo magnético es proporcional a la intensidad (fuerza) del campo (es aquí donde incide el campo magnético  $H_0$ ). 2) No existe emisión de señal por el protón cuando se encuentra en equilibrio, esto es, cuando el espín se

encuentra alineado con el campo magnético. Cuando el protón es desplazado del equilibrio, emite una señal (este hecho está bajo el control de la energía de radiofrecuencia, RF); y, 3) si el campo magnético puede hacerse no-uniforme de una manera controlada por el operador, entonces, en base al denominado hecho 1, los protones, en diferentes puntos del espacio, precesarán a frecuencias diferentes (es el sistema de gradiente el implicado en este fenómeno).

Las relaciones sobre las que se fundamenta la imagen por NMR son sencillas: la primera es la ecuación de LARMOR, que establece que la frecuencia de precesión de un sistema de espín nuclear en un campo magnético aplicado es directamente proporcional a la intensidad del campo; segundo, el ángulo en el que el sistema precesa en un tiempo dado (la fase del sistema), es la integral en el tiempo de la frecuencia de LARMOR; y, tercero, en ausencia de una fuerza distorsionadora (por ejemplo, un pulso de radiofrecuencia) el sistema es lineal y obedece, por tanto, al principio de superposición, por lo que puede someterse a un análisis de FOURIER (HOULT, 1984). Insistiendo en lo mencionado anteriormente, es conveniente explicar el espectro de NMR (radiación electromagnética) sobre la base de la mecánica cuántica, mientras que el fenómeno de relajación se explica en términos de la mecánica clásica (KOUTCHER y BURT, 1984).

## ii) EL MODELO FISICO Y MATEMATICO

La ecuación de BLOCH (1946) proporciona una descripción fenomenológica bastante exacta de la variación con el tiempo del momento magnético  $\vec{M}(t)$  en presencia de un campo magnético  $\vec{H}(t)$  aplicado. Este momento magnético es la fuente de la señal NMR a partir de la cual se reconstruye la imagen.

Se considera la muestra como una caja negra cuya entrada es  $\vec{H}(t)$ , y cuya salida es  $\vec{M}(t)$ . Este sistema se caracteriza por tres constantes:  $M_0$ ,  $T_1$  y  $T_2$ , cuya conducta está gobernada por la ecuación de BLOCH

$$d\vec{M}/dt = \gamma\vec{M} \times \vec{H} - (M_x\vec{i} + M_y\vec{j}) / T_2 - (M_z - M_0)\vec{k} / T_1 \quad (171)$$

cuyos parámetros son:

- $\vec{M}(t)$  es el momento magnético de la muestra, suma de todos los momentos magnéticos de los protones, por lo que debe considerarse como una propiedad global de muestra y no de los protones individuales;
- $\gamma$  es la constante giromagnética característica de cada núcleo atómico de la misma especie;
- $\vec{H}(t)$  es el campo magnético aplicado. Los electrones que rodean al núcleo pueden apantallar a éste, al menos parcialmente, de modo que se desplace la frecuencia de resonancia. Estos desplazamientos (del orden de 10 pmm) son la base de la espectroscopía por NMR, pero su efecto se ignora en las aplicaciones de reconstrucción de imágenes;

- el sistema de coordenadas ( $\vec{i}, \vec{j}, \vec{k}$ ) se escoge de modo que  $\vec{k}$  sea paralelo a  $\vec{H}_0$ , siendo  $\vec{H}_0$  el llamado campo estático producido por el electroimán principal.  $\vec{i}$  y  $\vec{j}$  definen el plano transversal y  $\vec{k}$  la dirección longitudinal;

$M_0 k$  es el momento magnético de equilibrio;

- $T_1$  es el tiempo de relajación longitudinal, o espín-red, que gobierna la evolución de  $M_z$  hacia su valor de equilibrio  $M_0$ . El proceso físico involucrado es la disipación de energía de los núcleos hacia su ambiente molecular, llamado la red;
- $T_2$  es el tiempo de relajación transversal, o espín-espín, que gobierna la evolución del momento magnético transversal ( $M_x \vec{i} + M_y \vec{j}$ ) hacia su valor de equilibrio nulo. El proceso físico subyacente es el desfase de los espines individuales hasta llegar a ser aleatorios, de forma que su suma en el plano transversal es nula. Los principios físicos básicos de los mecanismos de relajación han sido revisados reciente por MOORE (1984).

La ecuación de BLOCH tiene una validez limitada. La mayor restricción es que supone que la relajación transversal es de tipo exponencial, lo que es válido para líquidos, pero no para muestras sólidas. Estas últimas tienen un valor  $T_2$  muy corto, que no suele utilizarse en los métodos usuales de obtención de imagen, lo que disminuye, en parte, el problema.

**La ecuación de BLOCH como ecuación de movimiento.** La solución de la ecuación, para un campo uniforme y una muestra homogénea, es

$$\begin{aligned} M_x(t) &= e^{-t/T_2} (M_x^0 \cos \omega_0 t - M_y^0 \sin \omega_0 t) \\ M_y(t) &= e^{-t/T_2} (M_x^0 \sin \omega_0 t + M_y^0 \cos \omega_0 t) \\ M_z(t) &= M_0 e^{-t/T_1} + M_0 (1 - e^{-t/T_1}) \end{aligned} \quad (172)$$

o, en notación más compacta

$$M(t) = M^0 \exp(i\omega_0 t - t/T_2) \quad (173)$$

donde  $\omega_0 = -\gamma H_0$  es la frecuencia de resonancia, o frecuencia de LARMOR y  $\vec{M}^0$  es magnético inicial.

Puede verse que el componente transversal rota a frecuencia  $\omega_0$  y decae hacia el cero mientras que la componente longitudinal decae hacia su valor inicial de  $M_z$ .

En el caso de una muestra no uniforme se considera que cada volumen elemental de la muestra tiene un momento magnético  $\vec{M}_n(t, \vec{x})$ , donde  $\vec{x}$  es la posición del volumen. El momento magnético total es

$$\vec{M}(t, \vec{x}) = \sum \vec{M}_n(t, \vec{x}) \quad (174)$$

Dado que la ecuación de BLOCH es lineal, resulta más fácil realizar la suma

después de que se ha completado el procesamiento de la señal. El efecto de la heterogeneidad de la muestra y del campo se incluye en la ecuación de BLOCH considerando todos los parámetros (excepto  $\gamma$ ) como función de  $\vec{x}$ .

**Soluciones de la ecuación de BLOCH.** (Las herramientas básicas). Además del campo uniforme  $H_0$  se utilizan el campo de gradiente y el campo de radiofrecuencia (RF), superpuestos al primero. El campo de gradiente está gobernado por tres señales de entrada llamadas  $G_x(t)$ ,  $G_y(t)$  y  $G_z(t)$ ; mientras que el campo de RF lo está por una señal denominada  $H_1(t)$ . Estas señales se agrupan en un vector de cuatro componentes, en el que  $H_1$  es, por compromiso, el primero, denominado  $\vec{P}(t)$ , que proporciona una descripción completa de lo que se llama una secuencia de pulsos.

El campo de gradiente: este campo se genera con tres bobinas controladas por el ordenador que genera en la muestra un campo magnético que varía con la posición. El campo total será

$$\vec{H}(t, \vec{x}) = H_0 \vec{k} + G_x(t) x \vec{k} + G_y(t) y \vec{k} + G_z(t) z \vec{k} \quad (175)$$

Los tres gradientes pueden agruparse en un vector  $\vec{G}(t)$  de componentes  $G_x(t)$ ,  $G_y(t)$  y  $G_z(t)$ , por lo que podemos escribir

$$\vec{H}(t, \vec{x}) = (H_0 + \vec{G}(t) \cdot \vec{x}) \vec{k} \quad (176)$$

Este gradiente es el que introduce la codificación espacial de la frecuencia de resonancia que permitirá obtener imágenes.

Para un  $\vec{G}$  dado, dos puntos separados por un vector ortogonal a  $\vec{G}$  tienen la misma frecuencia de LARMOR, pero utilizando un segundo  $\vec{G}$  con distinta dirección puede distinguirse. La frecuencia de LARMOR de una muestra infinitesimal colocada en  $\vec{x}$  viene dada por

$$\omega'(\vec{x}) = -\gamma(H_0 + \vec{G} \cdot \vec{x}) \quad (177)$$

siendo la solución de la ecuación de BLOCH introduciendo  $\omega'$  y utilizando notación compleja

$$\vec{M}(t, \vec{x}) = M^0(\vec{x}) \exp(i\omega'(\vec{x})t - t/T_2(\vec{x})) \quad (178)$$

El campo de radiofrecuencia (RF): para activar los núcleos y que emitan una señal, debe transmitirse energía a la muestra, lo que hace la bobina que aplica el campo de RF  $H_1(t)$ , dado por

$$\vec{H}_1(t) = 2H_1(t) \cos \omega t \vec{i} \quad (179)$$

Este campo está linealmente polarizado, puesto que oscila en una sola dirección: la definida por  $\vec{i}$ .  $\omega$  se llama frecuencia de irradiación.

Para ver el efecto de este campo RF sobre el momento magnético no es conveniente



resolver directamente la ecuación de BLOCH por las dificultades matemáticas que entraña. Existe una interpretación basada en el conocimiento físico del fenómeno y que simplifica el aparato matemático. En primer lugar  $H_I$  se expresa como

$$\begin{aligned} \vec{H}_I(t) = H_I(t) [ \cos wt \vec{i} + \text{sen } wt \vec{j} ] + \\ H_I(t) [ \cos wt \vec{i} - \text{sen } wt \vec{j} ] \end{aligned} \quad (180)$$

donde la expresiones entre corchetes describen campos circularmente polarizados (de polarización opuesta). Puede demostrarse que los núcleos responden a uno de estos campos, mientras que no son afectados por el otro, de esta manera el campo efectivo será

$$\vec{H}_I(t) = H_I(t) [ \cos wt \vec{i} + \text{sen } wt \vec{j} ] \quad (181)$$

Suponiendo que la duración del pulso de RF es pequeña, comparada con  $T_1$  y  $T_2$  (lo que suele verificarse en la práctica), la ecuación de BLOCH puede escribirse

$$d\vec{M}/dt = \gamma \vec{M} \times \vec{H} \quad (182)$$

Durante la duración del pulso el campo magnético es

$$\vec{H}t = H_I(t) \cos wt \vec{i} + H_I(t) \text{sen } wt \vec{j} + H\vec{k} \quad (183)$$

donde  $H = H_0 + h$ , siendo  $h$  la contribución de los gradientes. Quedando la ecuación de BLOCH como

$$\begin{aligned} dM_x/dt &= \gamma M_y H - \gamma M_z H_I(t) \text{sen } wt \\ dM_y/dt &= \gamma M_z H_I(t) \cos wt - \gamma M_x H \\ dM_z/dt &= \gamma M_x H_I(t) \text{sen } wt - \gamma M_y H_I(t) \cos wt \end{aligned} \quad (184)$$

Realizando un cambio de variable

$$\begin{aligned} M_x &= u \cos wt - v \text{sen } wt \\ M_y &= u \text{sen } wt + v \cos wt \end{aligned} \quad (185)$$

siendo la ecuación diferencial para  $u$  y  $v$

$$\begin{aligned} du/dt &= (\gamma H + \omega) v \\ dv/dt &= -(\gamma H + \omega) u + \gamma H_I M_z \\ dM_z/dt &= -\gamma H_I v \end{aligned} \quad (186)$$

Con notación compleja:  $c(t) = u(t) + iv(t)$ , el momento magnético transversal, es

$$M(t) = \exp(i\omega t) c(t) \quad (187)$$

Las funciones  $u$  y  $v$  tienen una interpretación importante como componentes del vector  $M_x(t) \vec{i} + M_y(t) \vec{j}$  en un sistema de coordenadas rotatorio dado por los ejes  $(\vec{i}(t), \vec{j}(t))$

$$\begin{aligned} \vec{i}(t) &= \vec{i} \cos(\omega t) + \vec{j} \sin(\omega t) \\ \vec{j}(t) &= -\vec{i} \sin(\omega t) + \vec{j} \cos(\omega t) \end{aligned} \quad (188)$$

donde  $\omega$  puede interpretarse como la velocidad de rotación de este segundo sistemas de coordenadas.

Cuando  $\omega = \omega_0$ , la frecuencia de LARMOR será  $\omega_0 = H_0$

$$\begin{aligned} du/dt &= \gamma h v \\ dv/dt &= -\gamma h u + \gamma H_1 M_z \\ dM_z/dt &= -\gamma H_1 v \end{aligned} \quad (189)$$

La ecuación de BLOCH se resuelve e interpreta más fácilmente en este sistema de coordenadas rotatorio. La resonancia de la NMR se debe, precisamente a la igualdad entre  $\omega_0$ , frecuencia de LARMOR, y  $\omega$ , la frecuencia de irradiación. El resultado físico de esta resonancia es la rotación de los espines nucleares.

La duración del pulso de RF: si esta duración es corta comparada con  $1/(\gamma h)$  puede aproximarse  $h$  hasta el valor 0. En la ecuación (189) también se ha supuesto que  $H_1$  presenta un valor constante. Caso contrario,  $\omega_1 t$  debe reemplazarse por

$$-\gamma \int_0^\tau H_1(t) dt \quad (190)$$

Esto significa que para pulsos de corta duración la única propiedad de  $H_1(t)$  que tiene consecuencias es su integral en el tiempo, y no su forma. Por ello, el pulso de RF puede caracterizarse por dos parámetros, siendo el primero

$$\alpha = \gamma \int_0^\tau H_1(t) dt \quad (191)$$

donde  $\tau$  es la duración del pulso y representa el ángulo hasta el que rota el momento magnético al aplicar el pulso de RF. Los pulsos más utilizados son los que rotan la dirección del momento magnético  $90^\circ$  ó  $180^\circ$ .

El segundo parámetro que caracteriza el pulso de RF es la orientación del eje sobre el que rota el momento magnético. Aunque normalmente sólo se consideran rotaciones sobre el eje  $\vec{i}$ , los transmisores modernos de NMR pueden seleccionar cualquier eje de rotación (de hecho, variar el eje de rotación en el sistema giratorio de

coordenadas equivale a variar la fase del campo de RF en el sistema fijo de coordenadas). El pulso tiene la forma

$$\vec{H}(t) = zH_1(t) \cos \omega t \vec{i} \quad (192)$$

y la contribución del gradiente

$$h(\vec{x}) \vec{k} = (\vec{G} \cdot \vec{x}) \vec{k} \quad (193)$$

pudiéndose demostrar cómo eligiendo un vector  $\vec{G}$  puede obtenerse un corte o sección, con cualquier orientación deseada.

El campo total aplicado es

$$\vec{H}(t, \vec{x}) = (H_0 + h(\vec{x})) \vec{k} + 2H_1(t) \cos \omega t \vec{i} \quad (194)$$

El análisis parte de (189) donde la ecuación de BLOCH se localiza en el sistema rotatorio de coordenadas. La solución es difícil (HOULT, 1979; LOCHER, 1980), por lo que se supone que el pulso aplicado es débil, y no gira al momento magnético más de  $30^\circ$ . Se acepta, igualmente, la simplificación de no considerar los efectos de la relajación, incluida en la ecuación (189), a la vez de considerar el campo RF efectivo con polarización circular. Las ecuaciones simplificadas son

$$\begin{aligned} du/dt &= -\omega_h v \\ dv/dt &= \omega_h u + \gamma H_1(t) M_0 \end{aligned} \quad (195)$$

en las que se ha aceptado  $\omega_h = -\gamma h(\vec{x})$ .

Las ecuaciones simplificadas (195) admiten una solución analítica

$$c(t) = i\gamma M_0 \exp(+i\omega_h t) \int_0^t \exp(-i\omega_h s) H_1(s) ds \quad (196)$$

siendo como antes  $c(t) = u(t) + iv(t)$ . Suponiendo que  $G_x = 0$  y  $G_z = G$ , de modo que  $(\vec{G} \cdot \vec{x}) = \vec{G}_z$ , y reemplazando  $z$  por  $(\vec{G} \cdot \vec{x}) / G$

$$c(t, z) = i\gamma M_0 \exp(-i\gamma G_z t) \int_0^t \exp(i\gamma G_z s) H_1(s) ds \quad (197)$$

Siendo  $\tau$  el tiempo que  $H_1(t)$  tarda en anularse

$$\text{para } t > \tau, \quad |c(t, z)| = |c(\tau, z)|$$

Por ello, podemos elegir  $H_1(t)$  de modo que  $c(t, z)$  corresponda a un corte. Si, más concretamente, elegimos un corte alrededor de  $z = 0$ , debemos hacer

$|c(\tau, z)|$  “grande” para  $|z| < a$

$|c(\tau, z)|$  “pequeño” para  $|z| > a$

Si escribimos

$$|c(\tau, z) = \gamma M_0 | \int_{-\tau/2}^{\tau/2} \exp(iyG_z s) H_I(s + \tau/2) ds \quad (198)$$

puede comprobarse que el miembro derecho de la ecuación es similar a una transformada de FOURIER, lo que puede guiar la elección de una forma de impulso para  $H_I(t)$ . Una elección posible sería un impulso gaussiano

$$H_I(s + \tau/2) = \exp(-(s\alpha\gamma G)^2 / 8) \quad (199)$$

aunque se han desarrollado formas de onda mejores (SLEPIAN, POLIAK y cols., 1961).

Si no se hace la simplificación de tomar sólo  $G_z \neq 0$ , hay que reemplazar  $z$  por  $(\vec{G} \cdot \vec{x}) / G$  donde

$$G^2 = G_x^2 + G_y^2 + G_z^2 \quad (200)$$

pudiéndose verificar fácilmente que

$$|(\vec{G} \cdot \vec{x})| < Ga \quad (201)$$

define un corte de espesor  $2a$  ortogonal a  $\vec{G}$ .

**El sistema de detección.** El equipo de detección de NMR es responsable de detectar  $\vec{M}(t, x)$  y generar una señal de salida  $S(t)$ . Los elementos básicos de este equipo de detección son la bobina receptora (que recoge las fluctuaciones del momento magnético y las convierte en un voltaje  $V(t)$ , llamado la señal de NMR; un preamplificador y un detector de cuadratura, cuya salida es una banda de frecuencias centrada en 0 y no en  $\omega_0$  como la señal NMR. Combinando las ecuaciones que gobiernan la generación de la señal NMR,  $V(t)$ , y las del detector de cuadratura, se llega a la expresión

$$S(t) = K \int M(t, \vec{x}) \exp(-i\omega t) dx \quad (202)$$

que relaciona la salida  $S(t)$  con el momento magnético  $\vec{M}(t)$ .  $K = ke^{i\phi}$  es una constante compleja arbitraria. Con el fin de acordar el tiempo de adquisición de datos, se han aplicado técnicas de eco de espín en dos formas básicas: la técnica de HAHN y la técnica de CARR-PURCELL-MIEBOOM-HILL (CHO, KIM y col., 1982).

**La ecuación de imagen.** Se llama ecuación de imagen a la expresión de la señal NMR (o mejor, de  $S(t)$ ) en función de las características de la muestra. Esta ecuación

representa la entrada para el algoritmo de reconstrucción (GRUNBAUM, 1981; MARR, CHEN y col., 1981; SHEPP, 1980). Paul C. LAUTERBUR, de New York, publicó la primera imagen obtenida por NMR, presentando en 1973 las imágenes de dos tubos capilares llenos de agua, obtenidas con un espectrómetro de NMR modificado. Los sistemas de formación de imágenes por NMR pueden diseñarse de forma que reciban datos de un único punto, de una línea, de un plano o de un volumen de la muestra. En los métodos de exploración o barrido por puntos o por líneas, se generan las imágenes por desplazamiento electrónico del punto o línea seleccionados a través de la muestra en un rastreo o perfil secuencial, pero tales métodos han sido reemplazados por otro bi- o tri-dimensionales mucho más eficaces, y que requieren la aplicación de un *gradiente de campo magnético lineal para generar una dimensión de información espacial*. La resolución en la segunda y tercera dimensiones se logra aumentando secuencialmente las magnitudes o direcciones del gradiente, aunque existen otras posibilidades, tal como la *zeugmatografía* descrita por HOULT (HOULT y LAUTERBUR, 1979), que representa un método único en cuanto utiliza un gradiente en el campo de radiofrecuencia, y otro en el campo magnético estático. Por su parte, MANSFIELD (MANSFIELD, 1977; MANSFIELD, MAUDSLEY y col., 1976) ha desarrollado un método de muy alta velocidad, el denominado de formación de imágenes ecoplanares, que genera una imagen completa y resuelta especialmente después de un único pulso de radiofrecuencia.

Las primeras imágenes producidas por LAUTERBUR utilizaron los algoritmos de ordenador para la reconstrucción de la imagen, que se utilizan en el barrido de la tomografía computarizada y procesan la información proporcionada en las señales de amortiguación de inducción libre. Poco después, KUMAR, WETI y ERNST (1975) aplicaron la transformada de FOURIER para imágenes bidimensionales, debiendo el método más a la espectroscopía de NMR que a los algoritmos de reconstrucción de la CT, puesto que en este caso, para codificar espacialmente la señal, se obtiene información, tanto de amplitud como de fase. Este método, conocido como KWE fue modificado por HUTCHINSON (HUTCHINSON y SUTHERLAND, 1978; SONG, CHO y col., 1982). Por su propia naturaleza, la NMR es un fenómeno tridimensional. Las señales de NMR proceden, normalmente, del volumen total del material incluido en el interior de las bobinas de transmisión y de recepción; debiéndose reducir a puntos, líneas o planos definidos de la región de la que proceden las señales. En un método, denominado de irradiación selectiva, se aplica un pulso de radiofrecuencia que sólo comprende una banda muy estrecha de frecuencias, que consigue irradiar exclusivamente un corte o sección aislada y delgada de material. Un segundo método, desarrollado por HINSHAW, aplica un campo magnético oscilante para seleccionar un plano determinado (PYKETT, 1982).

A continuación se exponen los cuatro métodos básicos de obtención de imagen:

**Retroproyección 3D:** Es el método más simple de recogida de datos, pero quizá el más complicado para la reconstrucción. Utiliza un sólo pulso de RF de  $90^\circ$ , después del cual se conecta el gradiente y se recoge la señal. Esta secuencia de lectura se repite hasta que los espines nucleares se han recuperado. Para cada secuencia de lectura se

cambia la dirección del gradiente (aunque no su intensidad). Después que  $\vec{G}$  ha barrido un hemisferio completo, puede reconstruirse una imagen 3D (LOUIS, 1982). Esta secuencia de impulsos está considerablemente simplificada, ya que en la práctica el gradiente no puede ser conectado o desconectado instantáneamente, lo que exige la utilización de métodos derivados (como el eco de espín, por ejemplo) (FARRAR y BECKER, 1971).

El momento magnético en el instante anterior al comienzo del pulso RF tiene un valor  $M_o(\vec{x}) k$ , e instantes después de terminar su valor es  $-M_o(\vec{x}) \vec{j}$  en el sistema rotatorio de coordenadas. Tomando este momento como  $t = 0$

$$M(o, \vec{x}) = -iM_o(\vec{x}) \quad (203)$$

la conexión del gradiente en  $t = 0$  causa una variación del momento magnético dada por (184) y la señal obtenida a partir de  $M$  viene dada por (202). Combinando ambas

$$S(t) = K \int M_o(\vec{x}) \exp[-(i\gamma\vec{G} \cdot \vec{x} + 1/T_2(\vec{x})) t] dx \quad (204)$$

dado que  $w'(\vec{x}) = -\gamma\vec{G} \cdot \vec{x} + w_o$ , e incorporando  $-i$  en  $K$ , tenemos

$$S(t) = K \int M_o(\vec{x}) \exp[-(i\gamma\vec{G} \cdot \vec{x} + 1/T_2(\vec{x})) t] dx \quad (205)$$

dado es la ecuación de imagen para el método de retroproyección 3D. Esta ecuación es la señal  $S(t)$  para un gradiente determinado  $\vec{G}$ . Si  $T_2$  es pequeño comparado con  $\tau$  se puede simplificar

$$S(t) = K \int M_o(\vec{x}) \exp[-i\gamma t \vec{G} \cdot \vec{x}] dx \quad (206)$$

comprobándose que el segundo miembro es la transformada de FOURIER de  $M_o(x)$  muestreada en el punto  $\gamma\tau\vec{G}$ , por lo que podemos variar  $\vec{G}$  de cualquier modo que permita tener suficientes datos para aproximar la transformada inversa de FOURIER y, por tanto,  $M_o(\vec{x})$ .

**Retroproyección 2D:** modificando la secuencia de impulsos del apartado anterior a base de utilizar un pulso de RF selectivo de  $90^\circ$  logramos un método de obtener imágenes bidimensionales tomográficas. Los datos se recogen de igual manera que en el caso de la retroproyección 3D, salvo que la dirección de  $G$  permanece en el plano del corte seleccionado. Como ya se ha visto, la utilización de pulsos selectivos no afecta al momento magnético fuera del plano del corte seleccionado. Por tanto, la ecuación de imagen es la misma que en el caso anterior pero expresada en dos dimensiones

$$S(t) = K \iint M_o(x, y) \cdot \exp[-(i\gamma(G_x x + G_y y) t)] dx dy \quad (207)$$

En esta ecuación

$$M_o(x, y) = \int R(z) M_o(\vec{x}) dz \quad (208)$$

donde  $R(z)$  es la función de respuesta resultante del pulso selector de corte. En esencia, describe la forma del corte creado por el pulso.

**Fourier 3D:** este método utiliza, además, un pulso de gradiente. El impulso RF de  $90^\circ$  es seguido por un pulso de gradiente en el plano  $y-z$  y seguido por un pulso de lectura con el gradiente  $x$  conectado. Después de un período de recuperación, en la siguiente secuencia los gradientes  $y$  y  $z$  se varían ligeramente. Este procedimiento permite muestrear el espacio de FOURIER en un retículo rectangular. Suponiendo que los gradientes  $y$  y  $z$  sólo duran un corto período de tiempo,  $\tau$ , momentos después de cesar el pulso de RF se cumple

$$M(\tau, \vec{x}) = -iM_o(\vec{x}) \exp [ i(\omega_o - \gamma(G_y y + G_z z) \tau) ] \quad (209)$$

Con el gradiente  $x$  conectado

$$M(t, \vec{x}) = M(\tau, \vec{x}) \exp [ i(\omega_o - \gamma G_x x) (t - \tau) - t/T_2(\vec{x}) ] = -iM_o(\vec{x}) \exp [ i(\omega_o - \gamma(G_y y + G_z z) \tau) - \gamma G_x x(t - \tau) - t/T_2(\vec{x}) ] \quad (210)$$

por lo que

$$S(t) = K \int M_o(\vec{x}) \exp [ -t/T_2(\vec{x}) \exp(-i\gamma(G_y \tau_y + G_z \tau_z + G_x(t-\tau)x)) ] dx \quad (211)$$

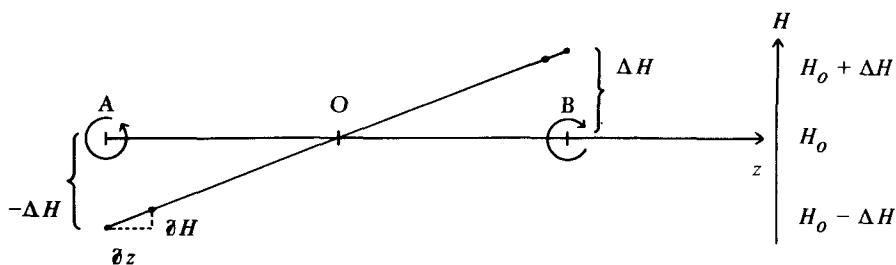
Si ignoramos el término  $T_2 S(t)$  es la transformada de FOURIER de  $\vec{M}_o(x)$  muestreada en el punto  $(\gamma G_x(t-\tau), \gamma G_y \tau, \gamma G_z \tau)$ . Para reconstruir  $\vec{M}_o(x)$  se utiliza un conjunto de secuencias de impulsos con la misma  $H_I(t)$  y  $G_x(t)$  pero variando  $G_y(t)$  pero variando  $G_y(t)$  y  $G_z(t)$  para seleccionar los distintos planos.

**Fourier 2D:** se utiliza un pulso  $H_I(t)$  selectivo que delimita un corte  $z$  y un pulso de gradiente junto con un pulso de lectura  $x$ , junto a un conjunto de secuencias de impulsos variando  $G_y(t)$  y, como en el caso anterior,  $S(t)$  es la transformada bidimensional de FOURIER del corte, muestreada en  $(\gamma G_x(t-\tau), \gamma \Delta \tau)$ .

**Recuperación por saturación y por inversión:** no son métodos de recogida de datos y formación de imagen como los cuatro métodos anteriores, sino que son métodos que controlan la contribución de  $T_1$  a la imagen, pudiéndose emplear en cualquiera de los cuatro métodos de imagen descritos (HINSHAW y LENT, 1983). En este contexto debemos apuntar los diferentes esfuerzos realizados para mejorar la calidad de la imagen, sobre la base que el objetivo primordial de esta es la diferenciación perfecta entre diferentes tejidos, y que han sido revisadas recientemente por YOUNG (1984).

### iii) APLICACION

El impulso de la imagen por NMR se debe a DAMADIAN (1971), quien mostró que los tejidos normales y neoplásicos presentan diferentes tiempos de relajación. Poco después, LAUTERBUR (1973) publicó imágenes bidimensionales por NMR utilizando un algoritmo de reconstrucción tomográfica computarizada por rayos-X. Desde entonces, la imagen por NMR se ha desarrollado de manera impresionante (ver GERARD y ROSSI, 1984, sobre diagnóstico diferencial en patología cerebral). Al contrario de la espectroscopía por NMR, que proporciona información química y requiere un campo magnético,  $H_0$ , completamente uniforme, la imagen por NMR proporciona información anatómica con menor exigencia de homogeneidad respecto a  $H_0$ . En la técnica de imagen por NMR, se requiere, por el contrario, un tercer campo magnético, normalmente en la forma de múltiples gradientes magnéticos a lo largo de los ejes  $x$ ,  $y$ , y  $z$ . Tales campos magnéticos traducirán señales NMR a frecuencias diferentes en una información espacial. El gradiente lineal del campo magnético puede generarse mediante dos sistemas cuyos flujos de corrientes se dispongan en direcciones opuestas, tal como se muestra en el esquema.



El gradiente lineal del campo magnético se genera mediante dos sistemas (A y B), cuyas corrientes fluyen en direcciones opuestas. Cada sistema genera un campo magnético que se dirige a lo largo del eje  $z$ , pero en direcciones opuestas y que se anulan en el punto medio (O), donde actúa, exclusivamente  $H_0$ . En A el campo será mínimo ( $H_0 - H$ ), mientras que tendrá su valor máximo ( $H_0 + H$ ) en B. Existe un incremento lineal constante del campo ( $\partial H$ ) con la distancia ( $\partial z$ ). La información espacial se basa sobre la correspondencia directa entre  $H$  y la posición ( $z$ ).

Cada sistema generará un magnético perpendicular a la bobina (sistema), que disminuye con la distancia a la misma, y se anulará con el generado en la otra bobina en el punto medio entre ambas, donde el campo magnético neto será, exclusivamente,  $H_0$  (campo magnético externo). Desde la primera imagen de LAUTERBUR, se han desarrollado diferentes técnicas para obtener información espacial por NMR, y que pueden dividirse: a) las que obtienen imágenes de puntos (DAMADIAN, MINKOFF y col., 1976, 1979; HINSHAW, 1974, 1976); b) imágenes lineales (ANDREW, BOTTOMLEY y col., 1977; ANDREW, 1980; MANSFIELD y col., 1978); c) planares o bidimensionales en sus modalidades de reconstrucción de proyecciones, similar a la CT, o por el método conocido como zeugmatografía de FOURIER (EDELSTEIN, HUTCHINSON y col., 1980; KUMAR, WELTI y col., 1975); d) imágenes obtenidas a partir de varios planos concurrentes (CROOKS, ARAKAWA y col., 1982), o, e) imágenes volumétricas tridimensionales (LAI, LAUTERBUR y col., 1981).



Una de las diferencias fundamentales entre la NMR y la CT es que en esta última las intensidades dependen, exclusivamente, de la atenuación del haz de rayos-X por el tejido, mientras que en la NMR, la intensidad de la señal depende de varios parámetros: densidad de espín de los protones  $T_1$  y  $T_2$ . Existen, por otro lado, un número de secuencias de parámetros, lo que permitirá diferentes contrastes para idénticas muestras en estudio, según cuál sea el parámetro acentuado. El parámetro menos eficaz es la densidad de espín de protones móviles (todos los protones de la muestra que dan lugar a la señal NMR. Los protones son especialmente móviles en agua y grasa, mientras que son prácticamente inmóviles en hueso, donde no dan señal NMR).  $T_1$  y  $T_2$ , ya discutidos, proporcionan las diferencias fundamentales de intensidad de las señales de NMR y que dan lugar al contraste de imágenes entre tejidos adyacentes (KOUTCHER y BRUT, 1984a; BRADBURY, RADDY y col., 1983).

Cuando se somete el vector de magnetización  $M$ , en equilibrio, a un pulso de radiofrecuencia ( $H_1$ ), rota desde el eje  $z$ . El ángulo de rotación formado,  $\alpha$ , depende tanto de la intensidad del campo como de la duración de la actuación de dicho campo de radiofrecuencia (duración del pulso). Un pulso de  $90^\circ$  rota  $M$  desde el eje  $z$  al plano  $-z$ ; mientras que un pulso de  $180^\circ$  invierte  $M$  hacia la dirección  $-z$ . La secuencia de pulsos de radiofrecuencia más simple utiliza un pulso repetitivo de  $90^\circ$  con un intervalo mínimo de  $5 \times T_1$  entre pulsos. La máxima señal la proporciona una rotación de la magnetización al plano  $xy$  de  $90^\circ$ . Esperando un intervalo de  $5 \times T_1$  se asegura que el vector de magnetización retorne al equilibrio, con lo que el desplazamiento siguiente no se verá afectado por el pulso previo (se dice que no hay saturación CBURT y KOUTCHER, 1974). La intensidad obtenida de la imagen utilizando este tipo de secuencia refleja todos los protones móviles de la muestra (un mapa de densidad de espín de protón), lo que no es especialmente útil, pues la diferencia entre las densidades de los diferentes tejidos es mínima. Una técnica más efectiva es utilizar un pulso de  $90^\circ$  con una frecuencia superior a  $5 \times T_1$  que permite recoger datos de saturación diferencial entre tejidos adyacentes (los tumores que presentan tiempos de  $T_1$  más largos que los normales, presentarán una menor intensidad de la señal que los tejidos adyacentes normales). La utilización de este factor de  $T_1$  permite contrastar imágenes sobre las diferencias de dicho parámetro. Existe otra secuencia de pulso que utiliza un único pulso repetitivo, denominada de precisión libre en estado estable, que consiste en una secuencia de pulsos separados por un intervalo  $\tau$ , que es relativamente corto en relación con  $T_2$  (en los tejidos,  $T_1 \approx 10 \times T_2$ ). La intensidad de la señal es una función complicada de  $T_1/T_2$ . Una secuencia de pulsos que utiliza dos pulsos de intervalos diferentes, se denomina secuencia de *inversión recuperación* y proporciona mayor contraste, respecto a  $T_1$ , que las técnicas de saturación parcial. Respecto a  $T_2$ , el contraste de imagen puede obtenerse mediante técnicas de eco de espín ya descritas. Un factor final que debe tenerse en cuenta en la imagen por NMR es el flujo de los diferentes fluidos que puedan encontrarse en el volumen de tejido en estudio, tal como la sangre (CROOKS, MILLS y col., 1982). Podemos resumir que una correcta utilización de la técnica de imagen por NMR es compleja y en la que influyen numerosos parámetros potencialmente controlados por una sofisticada tecnología, en la que el imán representa el elemento clave (ver revisión de la instrumentación en: HOLLAND, 1983; PYKETT,

1983) en sus variantes de imanes permanentes, resistivos y superconductores.

Como hemos visto, los estudios clínicos han demostrado que la imagen por NMR de protón tiene una excelente sensibilidad para detectar una amplia variedad de lesiones, siendo los parámetros de relajación los que proporcionan la prácticamente totalidad del contraste de imagen. La máxima discriminación se alcanza mediante la utilización de diferentes secuencias de pulsos de radiofrecuencia. Por su parte, en la espectroscopía de NMR, los diferentes metabolitos pueden detectarse por las posiciones de sus respectivos picos de registro, siendo su desplazamiento, o la aparición de picos anormales, indicadores fiables de patología; sin embargo, dado que los diferentes tiempos de relajación en las diferentes condiciones patológicas presentan solapamiento y no proporcionan, por tanto, una información diagnóstica específica (BRADY, BUONANNO y col., 1983; HERFKENS, DAVIS y col., 1981), se hace necesaria la investigación sobre posibles *agentes de contraste* que incrementan el poder de discriminación de la NMR (KOUTCHER, BURT y col., 1984) y que consisten, primariamente, de iones paramagnéticos. Tales compuestos de contraste pueden agruparse, por su aplicación, en agentes que potencian la imagen, y por otro lado, en marcadores espectroscópicos.

El mecanismo por el que agentes paramagnéticos aportan contraste a la imagen NMR es fundamentalmente diferente al inducido por medios de contraste radiográfico o por trazadores isotópicamente marcados, que son directamente observados en las imágenes radiográficas o escintigráficas, bien por su capacidad de absorber rayos-X o por emitir radiación. Los agentes de contraste en NMR operan de una manera indirecta, mediante la alteración de las propiedades magnéticas de los núcleos que son observados en la imagen. La efectividad de un agente de contraste en NMR depende de su capacidad para cambiar las propiedades de resonancia (densidad de espín nuclear,  $T_1$  o  $T_2$ ) del núcleo en estudio. Tal como indicamos, casi toda la imagen clínica implica NMR de protón, siendo la molécula de agua la principal fuente de señales. En general, los agentes de contraste logran disminuir el  $T_1$  del agua.

Las especies paramagnéticas afectan los índices de relajación ( $1/T_1$  y  $1/T_2$ ) sobre la base de que poseen electrones cuyos espines no están apareados (las moléculas que poseen espines apareados en sus órbitas externas se cancelan, al ser espines opuestos, denominándose moléculas diamagnéticas), lo que resulta en un espín neto que interactúa con iones metálicos que presentan los orbitales *d* o *f* incompletos, con lo que los iones de tales metales presentan entre uno y siete electrones no apareados, responsables de la intensidad del momento magnético de la especie. Las moléculas de agua pueden interactuar directamente con tales iones, lo que provoca un cambio drástico en los tiempos de relajación del agua (disminución de los tiempos de relajación o incremento de los índices). Otros agentes de contraste incluyen radicales libres estables y oxígeno, aunque de efecto en el agua es menos eficaz (BRASCH, 1983; STONE, BUCKMAN y col., 1965). En cualquier caso, el diseño de un agente paramagnético eficaz es complejo (KOUTCHER, BURT y col., 1984), revisado por MENDOCA-DIAS, GAGGELLI y col. (1983), y RUNGE, CLANTON y col. (1983). Uno de los métodos más interesantes es el marcaje de tejidos específicos mediante anticuerpos monoclonales marcados con una sustancia paramagnética, tal como Mn-DTPA, utilizado en el estudio

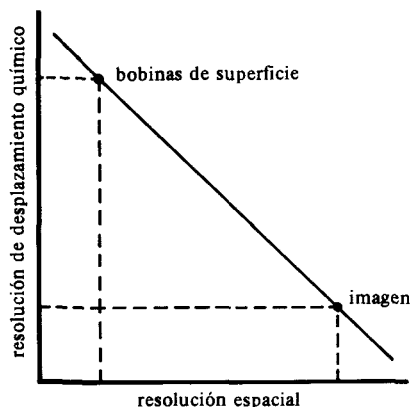
de infarto de miocardio (BRADY, ROSEN y col., 1983).

Por otro lado, desde el punto de vista de la espectroscopía, el incremento del contraste se intenta mediante una metodología diferente, el enriquecimiento del órgano u organismo en estudio mediante núcleos naturales que proporcionan la señal NMR, pero que se presentan en escasa cuantía en condiciones naturales, o bien mediante análogos. Los núcleos naturales más utilizados son el carbono-13 (representa exclusivamente el 1% de los núcleos naturales de carbono), y el fósforo-31, siendo el flúor-19 el análogo más utilizado. Otros núcleos utilizados son: Na-23, H-2, K-39, N-14, N-15, Mg-25 y Ca-43.

### 3) La dicotomía espectroscopía-imagen

Sobre la base de lo mencionado, existe una *división natural*, dado que los investigadores que utilizan la metodología de NMR se autoagrupan en aquéllos que estudian espectros de alta resolución de diferentes núcleos (información química) a partir de volúmenes espacialmente localizados, y de aquéllos otros que obtienen representaciones del tipo de los roentgenogramas, con el fin de estudiar representaciones anatómicas, y sobre la base de una sola especie nuclear (principalmente protones, e incidentalmente, sodio) (BURT y KOUTCHER, 1984). Las razones de esta dicotomía son varias; la primera es que la información espectral se discute en términos diferentes, ya sean anatómicos o químicos; una segunda razón es que, prácticamente sólo los protones se comportan adecuadamente ante el proceso que exige la imagen anatómica, mientras que fundamentalmente el  $^{13}\text{C}$  y el  $^{31}\text{P}$  se presentan eficaces en los estudios químicos normales y patológicos. De todos modos, el problema que plantea la sensibilidad del método puede llegar a superarse mediante el empleo de imanes superconductores, lo que ha de permitir el acercamiento de ambas facetas (BENDEL y LAUTERBUR, 1980; BROWN, KINCAID y col., 1982; HASELGROVE, SUBRAMANIAN y col., 1983; PYKETT y ROSEN, 1983). Las aplicaciones clínicas de la NMR, bien para obtener registros espectrales o imágenes, dependen de la utilización de métodos de selección espacial, fundamentales en el proceso de imagen. En un sistema de NMR, el imán en sí mismo, junto con la bobina, sirve para un electro espacial primitivo, donde el objeto en estudio, sometido a los campos  $H_0$  (imán) y  $H_1$  (bobina de RF) será capaz de generar señales de NMR. Esto limitó los estudios iniciales de espectros de NMR a muestras que pudieran ser rodeadas por la bobina y acogidas en el imán, lo que permitió, de acuerdo con las dimensiones del sistema, el estudio de células aisladas, tejidos y órganos aislados perfundidos de pequeños animales. Los imanes superconductores actuales, que generan un campo uniforme, permiten el estudio de animales totales. Existen dos métodos generales de obtener *in vivo* espectros NMR de alta resolución a partir de un volumen espacialmente localizados: bien delimitado el campo mediante bobinas en cuña, o mediante bobinas transmisoraas-receptoras, que solamente exploran un área muy definida. El primer método se denomina resonancia magnética tópica (GORDON, HANLEY y col., 1980), mientras que el segundo se denomina de bobina de superficie (ACKERMAN, GROVE y col., 1983).

El concepto de dicotomía imagen-espectro señalado puede resumirse en la figura adjunta. Los estudios de alta resolución pueden situarse en la zona superior izquierda del diagrama, y generan espectros de desplazamiento químico (información química). Los estudios mediante bobinas de superficie se desplazan a lo largo del eje de resolución espacial, pero perdiendo resolución química. En el otro extremo se localizan los estudios de imagen que no contienen información referente al desplazamiento químico, pero proporcionan excelentes imágenes anatómicas. En la actualidad, los diferentes diseños proporcionan información sobre desplazamientos químicos o imagen espacial sobre la base de NMR- $^1\text{H}$ . A lo largo de esta exposición, puede apreciarse la dicotomía NMR entre imagen y espectroscopía, lo que apunta un esfuerzo continuado para conseguir su utilización conjunta.



BOTTOMLEY, HART y col. (1983) han diseñado un sistema NMR de campo magnético elevado (1.5 T), que permite obtener imágenes NMR- $^1\text{H}$  de cabeza, junto a una espectroscopía NMR de  $^{31}\text{P}$  y  $^{13}\text{C}$ , consiguiendo un estudio anatómico, metabólico y bioquímico cerebrales; soslayando el problema de la penetración de la radiofrecuencia, del campo magnético y del diseño de la bobina que, hasta el momento, suponían la incompatibilidad entre imagen y espectroscopía (BOTTOMLEY y ANDREW, 1978; HOULT, 1982).

**LO NATURAL**

TALES indicó que “... *todo es agua*...”. El paradigma actual ha sufrido alguna modificación: todo es *DNA*, todo es evolución y biología molecular.

El conocimiento científico, creación de la mente humana, se estructura en dos grandes sistemas, el *exacto* y el *físico*, a través de los que intenta comprender a la *naturaleza* en la que se encuentra situada. En el contexto de nuestro discurso, el conocimiento *natural* de la medicina permitirá la interpretación de fenómenos de la realidad biológica de acuerdo con los dos paradigmas apuntados: la evolución biológica y la biología molecular. Por otro lado, la aplicación del conocimiento *natural* (biológico) en la medicina proporcionará una herramienta de un valor incalculable tanto en el proceso diagnóstico como terapéutico de la enfermedad. Terapéutica que, si bien puede apoyarse en diferentes diseños de ingeniería mecánica, sólo incide sobre la propia realidad natural cuando acepta la naturaleza biológica en sí, pues en tal caso el hecho terapéutico se confunde con el propio conocimiento del mismo. La bioingeniería no es sino una faceta de la *biología* molecular. En este caso, el conocimiento teórico se confunde con el conocimiento práctico. Teoría y realidad se unifican.

El desarrollo del esquema propuesto se centrará en la aplicación del conocimiento particular sobre una estructura específica que, continuando con el mismo ejemplo –que no servirá sino para generalizar el concepto–, se referirá a la estructura y función cerebral.

## **A. ESTRUCTURA CEREBRAL, ASIMETRIA E INTEGRACION HEMISFERICA**

### ***a) UNIDAD DE CONSCIENCIA. COMISUROTOMIAS***

Hemos visto como la teoría de sistemas (sobre la base de sus diferentes subteorías constitutivas) permite una comprensión del funcionamiento integrado del cerebro, a la

vez que permite establecer un principio de asimetría o lateralidad funcional, hecho clave, al parecer, en la funcionalidad de las actividades superiores de dicho sistema. De los tres parámetros de funcionamiento indicados, el de acoplamiento interhemisférico exige particular atención.

Los lóbulos o hemisferios cerebrales, derecho e izquierdo, aparecen en el cerebro de los mamíferos separados anatómicamente, a excepción de un conjunto de fibras de conexión que conforman las denominadas *comisuras*, de las que el *cuerpo calloso* es su mayor expresión. La investigación experimental del papel funcional de las comisuras cerebrales se inició durante los años 40, tras la publicación de una serie de trabajos referentes a secciones quirúrgicas completas de las comisuras, o sobre la ausencia congénita del cuerpo calloso (Van WAGENEN y HERREN, 1940; AKELAITIS, 1943; BREMER, 1958). Los estudios sobre animales se iniciaron a comienzos de los 50 (MUERS y SPERRY, 1953, SPERRY, STAMM y col., 1956; SPERRY, 1961; DOWNER, 1962; MYERS, 1962), señalándose que cada hemisferio, tras la separación quirúrgica, funciona independientemente, incluso en sus actividades superiores, incluyendo percepción aprendizaje y memoria. Aunque bisecciones completas son posibles experimentalmente (cerebro medio, comisura supramamilar e incluso cerebelo), las secciones de las comisuras anteriores y cuerpo calloso, que median la comunicación interhemisférica, aseguran la independencia de ambos hemisferios, tanto en las facetas de aprendizaje como de memoria. Los datos recogidos de la experimentación animal (SPERRY, 1961) apoyan la hipótesis de que los hemisferios desconectados desarrollan su propia cadena de procesos de aprendizaje y memoria, siendo ambos inaccesibles a la influencia mutua. La independencia es tal, que cada hemisferio puede desarrollar, simultáneamente, procesos independientes mutuamente contradictorios (MYERS, 1962). TREVARTHEN (1962) indica que mediante un sistema óptico apropiadamente diseñado, los hemisferios separados pueden percibir dos acontecimientos diferentes que ocupan la misma posición en el espacio al mismo tiempo; es decir, cada hemisferio asume su propia consciencia, totalmente independiente de la experiencia consciente del otro hemisferio, lo que incapacita al animal para comparar o integrar información sensorial proyectada de manera independiente a cada uno de los hemisferios (SPERRY y GREEN, 1964).

Pacientes humanos, sometidos a comisurotomía cerebral como tratamiento de epilepsia intratable (AKELATIS, 1943; BOGEN y VOGEL, 1976), representan una posibilidad excepcional, especialmente por el hecho de que el hemisferio vocal del cerebro humano transmite información de lo que introspectivamente experimenta o no experimenta, si bien existe igualmente posibilidad de comunicación con el hemisferio *mudo*. A pesar de la dominancia del hemisferio vocal, los sujetos comisurotomizados responden al medio ambiente con una marcada lateralidad, que no se corresponde con la dominancia hemisférica (SPERRY, 1977). Al igual que lo indicado desde el punto de vista experimental, el sujeto humano bajo comisurotomía puede percibir dos acciones completamente diferentes que ocupen la misma posición espaciotemporal y que, en condiciones normales, una de ellas sería rechazada por su cerebro (LEVY, TERVARTHEN y col., 1972). Esta proposición no es compartida por PUC CETTI (1977), quien señala que no es el mismo sujeto quien percibe las dos sensaciones autoexclusivas, sino que son dos consciencias independientes y, por tanto, dos personas, las que perciben

sensaciones diferentes (MOOR, 1982, hace una extensa reflexión respecto a la interpretación unipersonal o autonómica de la separación hemisférica).

Los diferentes argumentos parecen indicar que la comisurotomía cerebral divide no sólo el cerebro, sino también la mente, pues aparecen dos realidades separadas de conciencia subjetiva, una en cada hemisferio, y que en sí parece ser capaz de desarrollar un comportamiento global hemisférico, comparable en muchos aspectos al comportamiento desarrollado por el sistema global, intacto. Podría suponerse que la bisimetría cerebral, aportada por cada uno de los hemisferios, genera una asimetría que soporta a los mecanismos cerebrales básicos. El tono emocional parece ser una excepción a la regla propuesta, pues parece que las emociones acceden al hemisferio opuesto a través de mecanismos intactos situados a nivel del tronco cerebral.

Los dos hemisferios desconectados, en el hombre, no sólo funcionan como entidades conscientes individuales y distintas, sino que poseen propiedades cualitativamente distintivas, habiéndose señalado diferencias lingüísticas, perceptuales, cognoscitivas, motoras de atención y de memoria (BOGEN, 1969; GAZZANIGA, 1970; LEVY, 1972; LEVY, TREVARTHEN y col., 1972; MILNER y TAYLOR, 1972; ZAIDEL y SPERRY, 1973; MILNER, 1974; NEBES, 1974; SPERRY, 1974; DIMOND, 1976; FRANCO y SPERRY, 1977) que, presumiblemente, reflejan diferencias de experiencias subjetivas. Con respecto a la dominancia cerebral, se han señalado inversiones de la dominancia tras la comisurotomía (DENNY-BROWN, 1962; HECAEN, 1962).

LEVY-AGRESTI y SPERRY (1968) interpretaron la especialización hemisférica como el resultado de la diferenciación evolutiva de dos modos mutuamente conflictivos, de procesamiento cerebral (holístico-espacial y analítico-secuencial) respecto al mundo. Las especialidades demostradas para el hemisferio no-dominante son, en primer lugar, no-verbales y no-matemáticas, e implican capacidades visuales y espaciales (FRANCO y SPERRY, 1977); si bien ZAIDEL (1975) ha señalado que el hemisferio derecho es capaz de aprender fonética y sintaxis, así como es capaz de discriminación semántica.

La hipótesis de que la comisurotomía cerebral origina dos entidades conscientes, en gran parte independientes, sigue en sus hechos básicos vigente. Algunos autores prefieren pensar que se mantiene una unidad de auto-consciencia, centrada en el hemisferio dominante, vocal o en un metasistema localizado en el tronco cerebral intacto (MAC KAY, 1966; PENFIELD, 1966, ECCLES, 1973). Las posibles interpretaciones teóricas de la comisurotomía han sido discutidas desde una perspectiva filosófica por NAGEL (1971). Para SPERRY (1977), ambos hemisferios, tras la comisurotomía, aparecen como entidades conscientes separadas, en paralelo, incluso de experiencias mutuamente conflictivas, con capacidad de expresión verbal uno y no-verbal el otro, si bien el hemisferio mudo no parece tener capacidad de autoconciencia (DE WITT, 1975). Ahora bien, a pesar de la duplicación de la esfera cognoscitiva, diferentes condicionantes, especialmente la experiencia común de ambos hemisferios, implican una acción hacia la identidad del comportamiento personal (SPERRY, 1968, 1974), a la vez que destaca la reduplicación bisimétrica del componente sensitivo proveniente de mecanismos propioceptivos, y del estímulo sensorial ambiental (SPERRY, 1970, 1974), lo que se logra a través del tronco cerebral, tal como indicamos.



## b) ESPECIALIZACION HEMISFERICA

Los hallazgos constatados en las situaciones de comisurotomía cerebral pudieran representar uno de los extremos de un continuo. El otro, estaría representado por las sugerencias que indican que diferentes alteraciones de la conducta pueden explicarse sobre la base de una asimetría funcional exagerada entre los hemisferios. Ello obliga a una revisión de la estructura asimétrica *normalizada* cerebral.

Aunque la presencia de asimetrías funcionales en el humano se aceptó en líneas generales desde el descubrimiento, en la década de 1860, de que el lenguaje dependía del hemisferio izquierdo, las bases biológicas de tal asimetría han seguido sin esclarecerse (MUNICIO, 1984). Diferentes autores habían señalado la existencia de asimetrías anatómicas, pero la interpretación general fue que no se correspondían con diferencias funcionales (BONIN, 1962). Fueron GESCHWIND y LEVITSKY (1968) quienes demostraron la existencia de diferencias estructurales consistentes en el cerebro humano, tras sus estudios de zonas próximas (plano temporal) al giro de HESCHL (contiene las representaciones auditivas); asimetría que puede detectarse en el feto, siendo el resultado de la expansión de una zona citoarquitectónica cortical específica (GALABURDA, SANIDES y col., 1978; WADA, CLARKE y col., 1975). El grupo de LE MAY ha señalado, por otro lado, la asimetría de la cisura de SILVIO, así como de zonas precisas de los lóbulos occipital y frontal; asimetrías, todas ellas, presentes en el cerebro fetal (LE MAY, 1976; LE MAY y CULEBRAS, 1972). Las asimetrías señaladas, específicamente al menos, la correspondiente a la cisura de SILVIO, ha podido detectarse en cráneos humanos fósiles, tanto en el hombre de *La Capelle-aux-Saints* (60,000 a.C.), como en el *hombre de Pekin* (500,000 a.C.) (LE MAY, 1982). La asimetría se detecta, de igual modo, en simios superiores (orangután, chimpanzé y gorila), pero no en monos inferiores (LE MAY y GESCHWIND, 1981; YENI-KOMSHIAN y BENSON, 1976). Junto a las técnicas anatómicas directas, diferentes técnicas de exploración complementarias, principalmente, la ventriculografía primero (MC RAE, BRANK y col., 1968; STRAUSS y FITZ, 1980), y diversas técnicas tomográficas computarizadas, recientemente, confirman, *in vivo*, las asimetrías anatómicas detectadas, tanto en el hombre como en los simios superiores (HOLLOWAY, 1980; LE MAY, 1976a; LE MAY, BILLIG y col., 1982; WEINBERG, LUCHINS y col., 1982); ello ha permitido a su vez correlacionar asimetrías concretas con determinadas enfermedades neuropsiquiátricas (LE MAY, 1982).

Por su parte, como ya señalamos en la discusión de la integración del *sistema* cerebral (págs. 113-115), la asimetría, lejos de ser un distintivo humano, se presenta como un fenómeno generalizado. Se han correlacionado asimetrías anatómica, estructural y funcional en el gato, rata (DENENEHRG, GARBANATI y col., 1978; SHERMAN, GARBANATI y col., 1980), diferentes aves (NOTTEBOHM, 1977), así como en anfibios y peces (ENGBRETSON, REINER y col., 1981). El descubrimiento de la prevalencia de la asimetría ha de servir de estudio de los mecanismos fundamentales de la dominancia hemisférica, así como de sus determinantes genéticos y evolución; de igual modo, servirá para aclarar los mecanismos patológicos que implican dicha dominancia, lo que podrá orientar bases terapéuticas dirigidas (SHERMAN, GALABURDA y col., 1982).

Durante más de cien años, los psiquiatras han intentado obtener un cuadro comprensivo de la alteración de la función mental sobre la base de una función anómala cerebral. En los pasados 20 años, la neuroquímica, más que cualquiera de las otras neurociencias, ha facilitado el modelo biológico más difundido de los trastornos psiquiátricos. En los últimos años, se ha producido un renovado interés por las técnicas y conceptos de la neuropsicología, neuroanatomía y fisiología, en un intento de comprender, una vez más, la psicopatología. El estímulo clave para el reinicio de tales estudios, ha sido el crecimiento en el interés sobre la asimetría funcional referida de los hemisferios cerebrales. Los hallazgos en la clínica resaltados por SPERRY y los resultantes de los estudios de anatomía y funcionalidad comparada, han sido la clave del proceso. La problemática de la biología del habla y del lenguaje ha sido estudiada, recientemente, por MUNICIO (1984). El hemisferio izquierdo emerge especializado para el lenguaje, así como para procesar información de manera secuencial y analítica; la caracterización funcional del hemisferio derecho es, por el contrario, más difícil (GESCHWIND, 1979). La información procesada por el hemisferio derecho es de tipo espacial, emocional o, de manera más general, un contexto complejo no verbal; la información manejada es de tipo holístico y sintético; el hemisferio derecho parece haberse especializado en el tratamiento de lo cotidiano, y podría ser que algunas de sus funciones estuviesen más o menos desarrolladas según el sexo del individuo (ZAIDEL, 1984).

Diferentes autores han especulado que alteraciones en el proceso del pensamiento verbal, localizado en el hemisferio izquierdo, eran las responsables del comportamiento esquizofrénico (SEMMES, 1968; WEXLER, 1980). KLEIST (1960), señala como responsable, en cambio, una lesión del lóbulo temporal izquierdo; mientras que TAYLOR (1975) sugiere que alteraciones en el desarrollo del cerebro izquierdo pueden comprometer, o desorganizar, estructuras que soportan tanto al lenguaje como al proceso global de pensamiento. FLOR-HENRY (1969) propone un sistema teórico por el que la vulnerabilidad del lóbulo temporal izquierdo en recién nacidos varones implica el riesgo de esquizofrenia, autismo, dislexia y personalidad antisocial, mientras que la vulnerabilidad derecha, en hembras, soporta la incidencia de histeria o trastornos afectivos. Otros autores (SHIMKUNAS, 1978; SUGERMAN, GOLDSTEIN y col., 1973) sugieren una relación entre los procesos prelógicos con los procesos de actividad primaria característicos de la esquizofrenia, con una prominencia de la actividad cerebral derecha, lo que permitirá, como discutiremos más adelante, evocar procesos evolutivos y etiológicos, en la patogenia de las diferentes enfermedades neuropsiquiátricas.

MERRIN (1981) señala que no puede aceptarse un patrón compatible con un déficit específico asociado al hemisferio izquierdo como responsable del estado esquizofrénico, aunque las lesiones con dicha localización son frecuentes en diferentes trastornos psiquiátricos. De todos modos, la literatura existente, indica alteraciones de la asimetría hemisférica en, al menos, pacientes esquizofrénicos.

Diferentes enfermedades localizadas en el hemisferio izquierdo pueden asociarse a signos esquizofrénicos, lo que no sucede con localizaciones derechas (DAVISON y BAGLEY, 1969); siendo generalmente secuelas de traumatismos cerebrales (HILLBOM, 1960) y, en segundo lugar, de tumores (MALAMUD, 1967). ALPERT y MARTZ (1977)

señalan, al contrario de lo indicado, diferentes psicosis tras traumatismos derechos. Los casos asociados de focos epilépticos izquierdos y enfermedad esquizofrénica (FLORHENRY, 1969a) no se han seguido de una confirmación consistente (BEAR y FEDIO, 1977; KRISTENSEN y SINDRUP, 1978, 1978 a; LINDSAY, OUNSTED Y COL., 1979; PRITCHARD, LOMBROSO y col., 1980; TAYLOR, 1977; MINGONE, DONNELLY y col., 1970; SLATER, BERAD y col., 1963). DAVISON y BAGLEY (1969), en una extensa revisión de la literatura, no aportan conclusión alguna. Con la finalidad de llegar a alguna conclusión clarificadora se ha propuesto un estudio prospectivo (LUCHINS, POLLIN y col., 1980).

En una serie de estudios, WEINBERGER y col., han encontrado que esquizofrénicos crónicos presentan agrandamiento global del sistema ventricular cerebral, cisuras y surcos, hallazgos detectados repetidamente mediante técnicas de tomografía computarizada (WEINBERGER, BIGELOW y col., 1980; WEINBERGER, TORREY y col., 1979, 1980. Por su parte, LUCHINS WEINBERGER y col. (1979) han señalado una inversión en la simetría, lo que ha sido confirmado por otros autores (HIER, LE MAY y col., 1978); hallazgos similares a los señalados en niños autistas (HAUSER, DE LONG y col., 1975). Se han señalado, igualmente, alteraciones en el cuerpo caloso (ROSENTHAL y BIGELOW, 1972).

Uno de los temas más investigados, en relación con la lateralización esquizofrénica, es la utilización de la mano izquierda. GUR (1977) ha estudiado la preferencia en la utilización de las manos, pies y ojos como una medida de la organización hemisférica, y señala que la incidencia de esquizofrénicos es mayor en zurdos que en diestros; aunque ODDY y LOBSTEIN (1972) encuentran menor congruencia en sus hallazgos. Los datos en niños parecen más evidentes, señalándose, con bastante unanimidad, la preferencia zurda en autistas (BOUCHER, 1977; COLBY y PARKINSON, 1977) y esquizofrénicos (WALKER y BIRCH, 1970). Otros estudios indican la preferencia zurda en adultos con un moderado grado de la enfermedad (BOKLAGE, 1977; LUCHINS, WEINBERGER y col., 1979), o con marcados signos afectivos (LISHMAN y McMEEKAN, 1976). La mayoría de los estudios recogen grandes series sin un criterio diagnóstico definido, por lo que las diferencias, si las hay, deben ser pequeñas.

Diferentes técnicas de estudio, biológicas, lingüísticas o psicológicas, se han utilizado con el propósito de situar alteraciones con lateralidad específica en el sustrato patológico del contexto de enfermedades en discusión. Entre los primeros se incluyen el estudio de respuestas electrodérmicas, electroencefalogramas, potenciales evocados, pruebas vestibulares y estudios de flujo cerebral. La aparente disminución en la conductancia cutánea izquierda, señalada en esquizofrénicos, puede reflejar un trastorno límbico ipsilateral (GRUZELIER, 1973; GRUZELIER y HAMMOND, 1976, 1978; GRUZELIER y VENABLES, 1972, 1973); hallazgos similares a los descritos en pacientes con lesiones neurológicas de localización frontal o temporal (LURIA y HOMSKAYA, 1963; SOUREK, 1965); aunque no existe consenso respecto a las implicaciones funcionales de la asimetría en la conductancia cutánea (LA CROIX y COMPER, 1979; MYSLOBODSKY y y HORESCH, 1978). Diferentes estudios electroencefalográficos en esquizofrénicos indican un coeficiente de variación, significativamente disminuido, de la amplitud de

las ondas en la región occipital izquierda, cuando se comparan con la actividad derecha (GOLDSTEIN, MURPHREE y col., 1963; GOLDSTEIN, SUGERMAN y col., 1965; MARJERRISON, KRAUSE y col., 1968; ROCHFORD, SWARTZBURG y col., 1963); de igual modo, y siempre sin que puedan derivarse conclusión alguna, se ha señalado un ritmo alfa desplazado hacia la izquierda (d'ELIA, JACOBSEN y col., 1977; GOLDSTEIN, 1975; URSTAD, 1972), así como alteraciones asimétricas en los registros EEG durante sobrecarga intelectual (FLOR-HENRY, 1976; FREDERICKS y FINKEL, 1978). Por su parte, el registro de potenciales evocados, visuales o auditivos, se presenta disminuido en el hemisferio izquierdo (ROEMER, SHAGASS y col., 1978; SHAGASS, ROEMER y col., 1979), siendo las diferencias más evidentes a nivel de los lóbulos temporal y occipital. Dentro del capítulo de pruebas biológicas, o fisiológicas, las vestibulares no aportan dato alguno (FITZGERALD y STENGEL, 1945; KRISTENSON y ZILSTORFF-PEDERSEN, 1956; LEVY y HOLZMAN, 1978). Por último, el estudio del flujo sanguíneo cerebral se muestra como una técnica de amplias posibilidades, sobre todo en combinación de técnicas tomográficas de emisión (ver pg. 145); de todos modos, técnicas con  $^{133}\text{Xe}$  han mostrado disminuciones del flujo en zonas cerebrales electivas (GUR, 1979; INGVAR y FRANZEN, 1974).

Las pruebas lingüísticas y de percepción, se han basado, fundamentalmente, en técnicas de escucha monótica y dicótica, estudios taquistoscópicos y discriminación manual de formas. Las últimas indican, con bastante coherencia, una alteración en la comunicación interhemisférica (BEAUMONT y DIMOND, 1973; GREEN, 1978; ROSENTHAL y BIGELOW, 1972); siendo el trabajo de BEAUMONT y DIMOND una cita obligada en las teorías que refieren a la esquizofrenia sobre la base de una alteración en los mecanismos de intercomunicación hemisférica, aunque tal teoría se encuentra en revisión (MAGARO y PAGE, 1983). Las pruebas taquistoscópicas fueron empleadas por BEAUMONT y DIMOND (1973) en sus trabajos sobre conexión interhemisférica, lo mismo que por GUR (1978) quién llegó a conclusiones similares, pero no pudo decidir si tales hallazgos se debían, simplemente, a una mayor capacidad del hemisferio derecho en determinados aspectos del procesamiento del lenguaje en los esquizofrénicos; en otras experiencias (GUR, 1979) señaló que los esquizofrénicos se comportaban de manera similar a pacientes que habían sufrido una lesión hemisférica derecha, mientras que CLOONEY y MURRAY (1977) no encuentran diferencias en la lateralidad. En cuanto a las técnicas de escucha, los resultados son, en el sentido de la indefinición general de las técnicas apuntadas hasta ahora, uniformes por su discordancia (BAZHIN, WASSERMAN y col., 1975; BAKKER, 1970; HAMMOND y GRUZELIER, 1978); los únicos hallazgos consistentes se refieren a la proporción, inusualmente elevada, de pacientes diestros con dominancia derecha (ALPERT y MARTZ, 1977; LISHMAN, TOONE y col., 1978), en especial en aquellos que no padecen alucinaciones (ALPERT, RUBENSTEIN y col., 1976).

En relación con las técnicas psicológicas apuntadas, la gran experiencia acumulada con la escala de inteligencia del adulto de WCHSLER (1958) no ha mostrado patrones de lateralidad en esquizofrénicos, y la asociación aparente entre esquizofrenia y compromiso de las actividades izquierdas (FLOR-HENRY, 1974, 1976; GRUZELIER y HAMMOND, 1976; WATSON, THOMAS y col., 1968) no ha recibido apoyo definitivo

(CELUNE, HEATON y col., 1979; CROWLEY y STALLINGS, 1979; GOLDEN, 1976; HEATON, BAADE y col., 1978; KLONOFF, FIRBIGER y col., 1970; LACKS, COLBERT y col., 1980; LEWIS, NELSON y col., 1979; MALEC, 1978; QUITKIN, RIFKIN y col., 1976). Diferentes datos sugieren que los esquizofrénicos presentan un rendimiento disminuido en cuanto a la capacidad de reconocer estímulos verbales (BEAUMONT y DIMONT, 1973; GUR, 1978) sugestivo de una alteración del hemisferio izquierdo, a la vez que una sobreutilización de dicho hemisferio (SCHWEITZER, 1979; SCHWEITZER, BECKER y col., 1978; GUR, 1978; TAYLOR, GREENSPAN y col., 1979).

La discrepancia de los datos presentados se acentúa cuando se estudia el compromiso del hemisferio izquierdo en otras entidades, siendo evidente que un trastorno de este hemisferio puede presentarse en pacientes no esquizofrénicos. Secuelas psiquiátricas de traumatismo cerebral izquierdo incluyen, a menudo, cambios en la personalidad y comportamiento antisocial, a la vez que la presencia de un zurdo, sin antecedentes familiares, suele representar daño cerebral precoz (BAKAN, DIBB y col., 1973; SATZ, 1972, 1973), lo que también es frecuente en trastornos de la personalidad (FLEMINGER, DALTON y col., 1977; POGADY y FRIDRICH, 1976); habiéndose indicado alteraciones funcionales del hemisferio izquierdo tanto en los trastornos de personalidad indicados (FITZHUGH, 1973; FLOR-HENRY, KOLES y col., 1975; KRYNICKI, 1978; SERAFETINIDES, 1965) como en trastornos afectivos (METZIG, ROSENBERG y col., 1975, 1976). Cuando se estudian estados depresivos mediante la prueba de WADA, previo a la terapia electroconvulsiva unilateral, emerge una a modo de relación inversa entre el grado de dominancia izquierda del lenguaje y la severidad de la depresión (HOMMES y PANHUYSEN, 1971); estos pacientes presentan, por otro lado, una disminución en las amplitudes del registro EEG izquierdo, así como en las respuestas evocadas (d'ELIA y PERRIS, 1973, 1974; PERRIS, 1975).

Pudiera parecer ingenuo fijar la atención sobre el hemisferio izquierdo sobre la base de la naturaleza verbal (comunicativa) de la esquizofrenia, máxime a la vista de los resultados presentados. De todos modos es difícil escapar a la conclusión de que la asimetría hemisférica se altera, de alguna manera, en la esquizofrenia; sin embargo, diferentes patrones globales de organización cerebral puede ser los responsables de la enfermedad (MERRIN, 1981). De cualquier modo, alteraciones hemisféricas de distinto significado pueden reflejarse en otras tantas patologías neuropsiquiátricas, tales como trastornos afectivos, trastornos de la personalidad o reacciones de conversión, recientemente revisadas por MARIN y TUCKER (1981).

### *c) INTEGRACION INTERHEMISFERICA*

Junto a los problemas, no resueltos, del significado de la lateralidad, asimetría o especialización hemisférica, en el funcionamiento, normal y patológico, cerebral, recientes hallazgos señalan una alteración en la comunicación interhemisférica en los mecanismos de las alteraciones del comportamiento y de la conducta y, de manera específica, en la esquizofrenia (CARR, 1980) que podría considerarse como un trastorno de los

mecanismos neurointegradores (HIER, LE MAY y col., 1978). Frente a la hipótesis de que en la esquizofrenia juegan un papel importante fenómenos de lateralidad hemisférica discutidos, surge la hipótesis que presume que la transferencia de información interhemisférica está alterada. Esta hipótesis, defendida por SHIMKUMAS (1978), entre otros, presenta varias subhipótesis. Para BLAU (1977) existiría una lateración en el cuerpo calloso que impediría la comunicación; BAKAN (1978) propone una ausencia de las señales inhibitorias del hemisferio izquierdo sobre el derecho; FLOR-HENRY (1976) apunta una explicación similar y concluye que las psicosis se deben a un defecto en la integración interhemisférica; en toda esta problemática, el trabajo de BEAUMONT y DIMOND (1973) aparece como pionero y básico, siendo estos autores quienes propusieron una desconexión parcial cerebral. Trabajos actuales (MAGARO y PAGE, 1983) indican que si bien la patogenia de la esquizofrenia no puede sostenerse sobre la hipótesis propuesta, si representa un mecanismo válido en la distinción entre los tipos paranoide y no paranoide de esquizofrenia (MAGARO, 1980), y parece ser, de todos modos, una hipótesis más verosímil que la que implica como factor predominante, una asimetría funcional alterada.

La doble naturaleza, innata y adquirida, de la asimetría cerebral obliga a examinarla bajo perspectivas genéticas y de la dependencia del entorno, sobre la base, entre otras, de que ambos condicionantes (tensores) han de incidir en la patogenia de la disfunción. Mediante el método de escucha dicótica y examinando la herencia de la habilidad, diestra o zurda, de varias familias, se han obtenido datos válidos. En el primer tipo de análisis aparece una correlación positiva de la asimetría entre los padres y negativa entre hermanos (BOGEN, 1975). En el segundo caso, la probabilidad de un nacido zurdo con ambos genitores diestros es mínima, elevándose, significativamente, cuando se den uno o ambos genitores zurdos (ORNSTEIN, 1977); valores que hablan de una participación génica en la determinación de esta característica involucrada en la estructura del cerebro. Para la interpretación de la transmisión hereditaria de esta característica se han formulado varios modelos; uno de ellos propone que la capacidad de empleo de las manos es consecuencia de la acción de dos formas alélicas de un único gen (SIDTIS, 1982), una dominante, R, -codificadora de la capacidad diestra- y otra recesiva, I, -codificadora de la zurdera-. Otro modelo (PAREDES y HEPBURN, 1976), supone la participación de dos genes; los dos alelos, L y r, de un gen determinan el hemisferio -derecho o izquierdo- dominante para el habla, siendo dominante el primero y recesivo el segundo; los alelos C y c -dominante y recesivo, respectivamente- del segundo gen dirigen el control ipsilateral o contralateral; así, pues, ambos genes se responsabilizan tanto de la asimetría hemisférica como del tipo de control motor presente en el individuo.

El descubrimiento de las anormalidades de la función hemisférica en los pacientes esquizofrénicos y los indicadores de herencia, sobre la base del carácter génico de la lateralidad cerebral, han dirigido la atención hacia la detección de marcadores en niños que presentan un alto riesgo de padecer la enfermedad. La esquizofrenia puede representar, por tanto, una alteración del desarrollo neurológico. FISH (1977) ha descrito un modelo consistente en un trastorno del pan-desarrollo cerebral. La secuencia y tiempo de desarrollo de las funciones psicomotoras, de percepción y cognoscitivas se alterará de acuerdo con la edad de comienzo de la enfermedad (con la influencia de condicio-

nantes ambientales) y en relación inversa con la severidad de las alteraciones. Diferentes estudios han señalado la posibilidad de que algunos niños con riesgo genético para la esquizofrenia pueden exhibir anomalías en la función hemisférica cerebral (BOKLAGE, 1979; FISH y HAGIN, 1973; GRUZELIER, MEDNICK y col., 1979; ITIL, HSU y col., 1974) similares a los observados en los pacientes esquizofrénicos adultos (MARIN y TUCKER, 1981; WEXLER, 1980) y, sobre la base de que el 10% de los niños con un genitor esquizofrénico llegará a padecer la enfermedad (MENDLEWICH, 1977). En los niños, la mielinización de cuerpo calloso se continúa hasta la edad de 5 años (SALAMY, 1978; YAKOVLEV y LECOURS, 1967), y en paralelo con este desarrollo tiene lugar tanto la dominancia en el lenguaje como la emergencia de los mecanismos de transferencia interhemisférica (GALIN, DIMOND y col., 1977; GEFFAN, 1976; O'LEARY, 1980). Por su parte, SELNES (1974) indica que la eficiencia de la comunicación interhemisférica es esencial para una especialización normal del lenguaje, a la vez que la interdependencia está implícita en el establecimiento de la dominancia cerebral (ZGAZZANIGA, 1974). Existen pruebas que sugieren la presencia de una integración interhemisférica anormal en los niños con alto riesgo de padecer la enfermedad, en quienes el desarrollo de una especialización hemisférica del lenguaje puede estar también afectada (HALLET y GREEN, 1983), lo que indicaría una simetría cerebral pobremente desarrollada (MERRIN, 1981).

Los aspectos biológicos del comportamiento tratados hasta el momento –asimetría, dominancia o especialización por un lado, e integración o comunicación interhemisférica, por otro– se corresponden con los aspectos de los modelos físicos pretendidos de la función cerebral –asimetría y acoplamiento– que contemplan al cerebro como un sistema complejo. Quedaría, de este modo, planteada la hipótesis de la formalización pretendida del sistema cerebral respecto a los aspectos genéticos, inherentes, de la estructura y función cerebral.

Pero hemos insistido que es imposible la disociación de los factores ambientales y genéticos en la estructuración funcional cerebral. Los aspectos evolutivos, íntimamente relacionados con los factores de presión ambiental (*tensores* o presión ambiental), han de permitirnos intentar completar el contexto de interrelaciones conceptuales que preside este discurso; los condicionantes ambientales permitirán integrar tales conceptos de la ciencia natural con los formalismos estudiados.

## **B. EVOLUCION CEREBRAL**

### ***a) CONDICIONANTES EVOLUTIVOS DE LA CONDUCTA***

La consciencia emerge, por tanto, como una propiedad holística del sistema dinámico cerebral, donde el concepto de interacción psicofísica se adapta, conceptualmente, con los modelos físicos propuestos; hipótesis que aparece con más credibilidad que

el modelo conductista-materialista propuesto en una filosofía reduccionista radical (SCHAFFNER, 1981). De todos modos, nuestros conceptos de las propiedades subjetivas emergentes y su causalidad se sitúan, en general, a un nivel abstracto. El desarrollo de un mundo subjetivo interno puede contemplarse como parte del proceso evolutivo de adquisición de un comportamiento libre, lejos de su condición inicial de dependencia de estímulos diferentes; por otra parte, es difícil concebir un sistema de motivación eficaz sin la condición de subjetividad.

A principios de este siglo, J. B. WATSON y otros miembros de la escuela conductista, rescataron el espíritu de la tradición de HELMOHLZ e intentaron establecer a la Psicología como una ciencia exacta, al mismo nivel que la Física (SHAKOW y RAPAPORT, 1964). En sus estudios sobre animales y humanos, propugnaron una metodología completamente objetiva, independiente de cualquier consideración de conciencia, subjetividad o introspección (WATSON, 1924). La ironía de tal actitud objetiva es que cada comportamiento elegido para estudio, toda observación e interpretación, requiere el procesamiento subjetivo de un observador introspectivo. Ningún dato o computación obtenido mediante el soporte material de la ciencia exacta puede aprehenderse para nuestra comprensión sin una previa transformación subjetiva por el soporte lógico cerebral. Por tales razones, es importante considerar cómo una quinta dimensión, el cerebro subjetivo, incide directamente en nuestra visión relativista del mundo. Para cada uno de nosotros, como individuos, nada es tan vital como nuestra experiencia subjetiva. Subjetividad que representa una forma de información, a la que WIENER (1948), de manera más sucinta que lo hiciera BERKELEY o HUME, definió como: "...la información es información, ni materia ni energía...". A la vez, es empíricamente evidente que no puede existir comunicación de información sin que reconozcamos, previamente, entidades físicas de comportamiento, invarianza que puede considerarse como una ley de la comunicación. Tales entidades reconocerán la validez o no de los argumentos, pero sin que ello signifique la certeza o falsedad de los mismos, pues si el primer concepto hace referencia al mundo, los dos últimos son meramente subjetivos. De igual importancia para nuestra experiencia subjetiva es nuestra capacidad para compartirla, comunicación que se logra mediante un comportamiento doble, verbal y no verbal. Este último, en parte, refleja lo que FREUD (1900) denominó procesos primarios, aunque en un sentido real el comportamiento no-verbal, al igual que el verbal, tiene su semántica y su sintaxis; en otras palabras, implica un significado y una disposición ordenada de actos específicos, que han inducido a denominar tal comportamiento como *presemántico* (MAC LEAN, 1978), que implica un patrón de comportamiento más que especie-específico, típico de las especies en cuanto a lo estereotipado de su estructura (LORENZ, 1937; TINBERGEN, 1951).

Dentro del contexto del tratamiento físico de los procesos cerebrales, nos ocupamos, entre otros, de la unidad de la organización del sistema cerebral en cuanto a procesos de simetría y lateralización. En un intento de involucrar en el tema a los procesos evolutivos de la ciencia natural, trataremos de plantear, ahora, la unidad de jerarquía de la estructura cerebral. Para MAC LEAN (1978), el cerebro humano alcanza su complejidad sistemática a lo largo de tres líneas evolutivas básicas: *reptiliana*, *paleocerebral*, y *neo-cerebral*. Estas tres formaciones son diferentes tanto desde el punto de



vista estructural y químico, como en el sentido evolutivo. Ampliamente interconectadas, las tres formaciones básicas representan la conjunción de tres cerebros en uno, o lo que se ha denominado cerebro triunitario (MAC LEAN, 1970, 1973b, 1973c), que significa que el todo es mayor que la suma de sus partes, cada una de ellas con su propia inteligencia especial, subjetividad, sentido espaciotemporal, memoria, etc. Este esquema, a primera vista simplista, emerge, de manera clara, mediante la aplicación de técnicas anatómicas fisiológicas y químicas, que muestran con claridad las diferencias básicas entre tales estructuras; es más, a pesar de la intrincada y rica red de interconexiones, tales sub-cerebros son capaces de operar, en parte, de manera independiente. El hecho característico distintivo es que las formaciones reptiliana y paleo-cerebral carecen de la maquinaria de comunicación verbal, pero ello no las priva de su propia inteligencia, ni relega su subjetividad al inconsciente. La maquinaria neural básica requerida para la autoconservación y preservación de la especie se dispone en el chásis neural, que conforma el cerebro medio, puente y bulbo, que, con la evolución del cerebro anterior, adquiere un control superior.

En los mamíferos, el principal representante del cerebro anterior de los reptiles lo constituye un grupo ganglionar que incluye al cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen), globo pálido y la sustancia gris adyacente; estructura que se ha referido como cerebro o *complejo-R*, que, en una tinción para colinesterasa, aparece claramente contrastado con los otros dos tipos cerebrales, hecho repetible mediante técnicas de fluorescencia (FALCK y HILLAP, 1959) sobre la base de un alto contenido en dopamina (JUORIO y VOGT, 1967), habiendo presentado PARENT y OLIVIER (1970) un estudio evolutivo de dicho contexto cerebral. MAC LEAN (1972a, 1973a, 1975) señala que el cerebro-R juega un papel básico en el comportamiento específico de las especies y en el comportamiento presemántico, estando implicado en formas naturales de imitación, que implican factores isopráticos (comportamientos en los que dos o más individuos cooperan en la misma clase de actividad). Existen datos de comportamiento que indican que esta estructura cerebral está muy pobremente equipada para el aprendizaje de hacer frente a nuevas situaciones.

El desarrollo de la corteza cerebral, con mínima representación en los reptiles, va a proporcionar una estructura de interpretación del medio ambiente que permitirá al animal aprender a sobrevivir. En todos los animales existentes, la corteza filogenéticamente más antigua se encuentra en una circunvolución a la que el anatomista BROCA (1878) denominó gran lóbulo límbico (límbico significa *formar un borde alrededor de*), lóbulo que representa un denominador común en los cerebros de todos los mamíferos. MAC LEAN (1952) denominó sistema límbico al conjunto formado por la corteza límbica y las estructuras del tronco cerebral, con las que mantiene conexiones primarias, habiendo presentado en 1954 un estudio filogenético de tal sistema. Este *paleo-cerebro* es, estructuralmente, menos complejo que el neocortex, y recibe información principalmente desde los sistemas olfatorio y visceral, aunque existen conexiones con los sistemas visual, auditivo y somático. Existen indicaciones clínicas de que la recepción combinada de sensaciones de los mundo interno y ambiental son esenciales respecto al sentido de individualidad e identidad personales (MAC LEAN, 1972b). Por otro lado, y a diferencia del neocortex, la corteza límbica mantiene conexiones con el hipotálamo, lo que se

reconoce juega un papel esencial en los mecanismos de integración implicados en los procesos de auto-preservación y procreación de las especies. Aunque el sistema límbico ha sufrido un considerable desarrollo en el cerebro de los mamíferos superiores, el patrón básico de organización se ha mantenido estable, habiendo demostrado los estudios electrofisiológicos que dicho paleo-cerebro se presenta como un sistema integrado, tanto funcional como anatómicamente, procesando información en término de sentimientos emocionales que condicionan el comportamiento con respecto a los dos principios básicos de la vida, la auto-preservación y la preservación de la especie.

Estudios derivados de crisis epilépticas psicomotoras muestran que emoción y razonamiento son dos actitudes que pueden ocurrir independientemente, en cuanto productos de mecanismos cerebrales diferentes (situaciones opuestas al sentir de PIAGET (1967), creador de la epistemología genética, quien se opone a la dicotomía emoción-razonamiento), siendo estas situaciones clínicas las que mejor ponen de manifiesto el papel del sistema límbico en el comportamiento emocional. Las descargas epilépticas originadas en la corteza límbica resultan en una amplia gama de sentimientos emocionales vividos, que excluyen la participación del neocortex, condición que MAC LEAN (1954) denomina *esquizofisiología*, y que aporta los factores subyacentes que pueden contribuir en los conflictos entre *lo que sentimos* y *lo que conocemos*. En relación con las estructuras posiblemente implicadas en diferentes enfermedades mentales, es significativo que las descargas límbicas puedan resultar en síntomas característicos de psicosis endógenas y tóxicas, tales como sentimientos de despersonalización, distorsiones de la percepción, ilusiones paranoides, o alucinaciones (MAC LEAN, 1973c). Tal como vimos, la tomografía de emisión de positrones ha confirmado tales propuestas respecto al lugar de actuación de diferentes drogas psicotrópicas. Parece que el arcaico sistema límbico tiene la capacidad de generar fuertes sentimientos afectivos, de convicción, respecto a nuestras creencias, independientemente de su veracidad o falsedad. El sistema límbico, por su parte, comprende tres subdivisiones (MAC LEAN, 1958); las dos más antiguas se relacionan con el aparato olfatorio y se implica, respectivamente, en funciones orales y genitales (debe recordarse que el olfato, en las especies más inferiores, se relaciona tanto con el alimento como con el apareamiento). El tercer componente es independiente del olfato, y alcanza su mayor desarrollo en el cerebro humano, desplazando su esfera de interés hacia el sentido visual y otros componentes del comportamiento socio-sexual, siendo posible que este último subcomponente, junto con la corteza pre-frontal del neo-cerebro, proporcione el sustrato neural para la evolución de la empatía humana. Las vías principales que se originan o dirigen hacia el sistema-R y paleo-cerebro atraviesan el hipotálamo y región subtalámica. Si tales vías de conexión se destruyen, el animal se presenta con un muy alto grado de incapacidad, aunque con una atención cuidadosa, se puede recuperar; será capaz de autoalimentarse y moverse, pero el hecho más característico es que, aunque aparenta ser lo que es, no se comporta como tal. El animal mantiene las características típicas de las especies, pero ha perdido, o ha desaparecido, el comportamiento que caracteriza a los simios. Interpretando tales resultados experimentales con datos clínicos, puede sugerirse que las conexiones entre el sistema-R y el paleo-cerebro proporcionan los intercambios de información que originan la personalidad básica; son las vías de expresión del comportamiento presemántico.

Como ha comentado C. J. HERRICK (1933), el crecimiento explosivo del neocortex en los últimos estadios filogenéticos representa el hecho evolutivo más dramático de la anatomía comparada. Al contrario de la corteza límbica, los sistemas sensoriales que se proyectan al neocortex proporcionan, fundamentalmente, información ambiental, proyectándose hacia el mundo circundante (comunicación), a la vez que sustenta, por tanto, al mundo abstracto y creativo (MAC LEAN, 1973b).

*Proto-mentalización, mentalidad emotiva y mentalidad racional*, son las formas básicas del funcionamiento cerebral. La primera se aplica a los procesos mentales rudimentarios que subyacen en las complejas formas prototípicas de comportamiento, así como es la responsable de los comportamientos obsesivo-compulsivos. La segunda soporta el mundo de las emociones que, desde FREUD (1949) se relacionan con las psiconeurosis, psicosis, enfermedad psicósomática, etc. Los procesos paleopsíquicos comprenden ambas mentalidades, y se manifiestan en el denominado comportamiento pre-semántico. La mentalidad racional asume, por último, a la autoconciencia. La discusión presentada de jerarquización evolutiva, junto a la integración física del sistema, ofrece un marco teórico cuya desestructuración, anatómica o funcional, de los diferentes niveles organizativos, es causa explicativa de una enfermedad del sistema, donde aparecen patologías en las que se implican ambos niveles. La esquizofrenia, por ejemplo, conjunta problemas de jerarquización con alteraciones de la estructura del sistema.

#### ***b) ENFERMEDADES MENTALES EN EL CONTEXTO DE LA BIOLOGIA EVOLUTIVA. ETIOLOGIA Y CONDUCTA***

Desde un punto de vista tradicional la caracterización de las enfermedades psiquiátricas se ha basado sobre los desacoplamientos funcionales, que acompañan a la enfermedad, y que incapacitan al paciente para realizar las funciones normales que exige la vida diaria (GARDNER, 1970; KISSIN, 1980; MECHANIC, 1974). Labilidad emocional, dificultad para la concentración, incapacidad para perseverar, comportamiento social inadecuado, percepciones distorsionadas o reducción en la capacidad para conservar a los amigos, son partes de su funcionalidad subóptima. A pesar del reconocimiento de la importancia crítica de las capacidades para realizar comportamientos adecuados en cada una de las diferentes situaciones, no ha progresado un sistema de clasificación funcional formal aplicado a la enfermedad psiquiátrica, aunque se han realizado diferentes intentos (ARGYRIS, 1965; BARKOW, 1975; HAAN, 1973; KLUCKHOHN y MURRAY, 1953; MASLOW, 1948, 1951, 1964; MURRAY, 1963; MURRAY y MORGAN, 1945; NIHIRA, FOSTER y col., 1968). Una clasificación en el sentido indicado debería identificar los comportamientos de acuerdo con su función, a la vez que relacionar los déficit funcionales, con sus consecuencias fisiológicas, psicológicas e interpersonales, y de acuerdo con un planteamiento biológico evolutivo, especificar los comportamientos de acuerdo a su función biológica (McGUIRE y ESSOCK-VITALE, 1981). Por otro lado, no debe olvidarse una fuerte orientación hacia el individuo, tanto en su diversidad en las capacidades de respuesta a sistemas comparables como en cuanto a que diferentes circunstancias ambientales pueden influir en el grado en que una alteración, en una

determinada capacidad funcional, tenga consecuencias adversas (MECHANIC, 1962).

Los antecedentes de una clasificación funcional del comportamiento, o del estudio de los trastornos psiquiátricos dentro del contexto de la biología evolutiva, se deben a los grupos de BOWLBY y WYNNE. Ambos destacan la contribución de múltiples variables, internas y externas, en el proceso de desarrollo de la enfermedad, así como en los periodos de remisión y de crisis. El primer grupo (BOWLBY, 1969, 1977) basa la teoría sobre la idea de que los niños están predispuestos a desarrollar ciertos tipos de lazos afectivos, cuyo bloqueo condiciona alteraciones neuropsiquiátricas. El segundo grupo insiste en los factores que influyen sobre la vulnerabilidad psiquiátrica, representados por un complejo interaccionante de factores predictivos de índole bioquímica, ontogénica, situacionales y genéticos (WYNNE, CROMWELL y col., 1978). De una u otra manera los grupos orientados hacia la hipótesis propuesta dirigen sus objetivos hacia dos áreas definidas, la contribución de las bases genéticas y de la experiencia adquirida en el comportamiento del individuo, y la identificación de condicionantes ambientales que se asocian con probabilidades diferentes de la exacerbación de la enfermedad.

Existe la opinión unánime de que, entre las especies no humanas, ciertos comportamientos y estrategias de conducta son más ventajosas que otras (WILSON, 1965). Aunque el grado de aplicabilidad de tales ideas básicas de la biología evolutiva al comportamiento humano está lejos de ser unánimemente aceptado, diferentes autores creen que cualquier teoría funcional de nuestro comportamiento ha de reconocer la influencia potencial de nuestra historia evolutiva (ALEXANDER, 1974, 1975, 1980; ALLAND, 1967; BROSIN, 1960; DAWKINS, 1976; HINDE, 1974; MARTIN, 1974; McGUIRE y FAIRBANKS, 1977; RICHERSON, 1977, 1978). Una perspectiva implícita en todos los estudios del comportamiento humano es la de la *adaptación* (BEVAN, 1965; MARTIN, 1964). En términos biológicos un acto o acción es adaptativo cuando favorece la probabilidad de que un individuo tenga descendientes viables en comparación con otros miembros de la misma especie (WILSON, 1975); esto es, un acto es adaptativo si potencia la supervivencia del individuo. HAMILTON (1964) propuso el concepto de *adaptación prospectiva*, que es la medida de una representación genética de un individuo en generaciones sucesivas, vía de los descendientes directos y colaterales. En este sentido, los comportamientos actuales son biológicamente adaptativos, sólo en cuanto que resulten en un incremento en la adaptación prospectiva (DAWKINS, 1979). Los mecanismos por los que un individuo actúa para incrementar la probabilidad de maximizar la adaptación prospectiva es una función de numerosos factores, que incluyen edad, sexo, vínculos familiares, características sociales del grupo y el medio ambiente físico (THORPE, 1974). Más aún, la importancia relativa de cada uno de esos factores fluctúa, lo que varía la probabilidad de conseguir respuestas adecuadas, a la vez que exige un incremento en la flexibilidad de los esquemas de conducta. Tales requerimientos se consiguen mediante combinaciones particulares de diferentes comportamientos, lo que se ha denominado *estrategias adaptativas*, características de los primates superiores (ALEXANDER, 1974; CLUTTON-BROCK y HARVEY, 1978; CRAGO, 1972; REYNOLDS, 1976). Desde el punto de vista del estudio del comportamiento humano, la adaptación se contempla como el desarrollo de capacidades específicas de conducta útiles en la vida

diaria, en cuanto competencia social (HENDERSON, 1977; KLEINER y PARKER, 1963; MILLER y INGHAM, 1976; PHILLIPS y BROVERMAN, 1966). En la práctica, obviamente, tal hipótesis adaptativa se ve limitada en sus posibilidades de estudio (LEWONTIN, 1979).

La hipótesis de encuadrar el funcionamiento cerebral, en cuanto comportamiento, en el contexto de la evolución biológica, implica construir un modelo sobre la idea de que todas las criaturas vivas deben alcanzar ciertos fines a efectos de asegurar la supervivencia. Tales fines son *objetivos* concretos, entendiendo por *estrategias* los patrones de conducta que se utilizan para alcanzarlos. Dada la importancia de los objetivos respecto a maximizar la adaptación prospectiva, los comportamientos utilizados con tal propósito, se presume que son comportamientos adaptativos. Algunos objetivos son universales, es decir, son aplicables a todos los organismos vivos; otros lo son de aquellas especies de reproducción sexual; otros, a organizaciones sociales. De cualquier modo, el patrón de comportamiento es el resultado de procesos de desarrollo, variables ambientales y condicionamientos genéticos. El niño nace con aspectos elaborados de muchos sistemas funcionales ya intactos (AINSWORTH, 1969; AINSWORTH y BELL, 1973; BORNSTEIN, KESSEN y col., 1976; BOWER, 1966; WILSON, 1978). Por su parte, factores genéticos orientan la elección y organización de aquellos comportamientos a los que el niño está predispuesto (FREEDMAN, 1979; REYNOLDS, 1977). Por último, el aprendizaje y las características ambientales emergen como factores progresivamente más críticos (ALEXANDER, 1974; HINDE, 1974; WEISNER, 1979). La predisposición genética y la presión ambiental son, por tanto, críticas en la hipótesis (FISCHBEIN, 1978; WILSON, 1975, 1978); presentándose como factores de condicionamiento patológico (GINSBUERG, 1978; STINE, 1977). Por otro lado, la cultura, producto del ingenio humano, aparece como factor de presión, tanto en el extremo genético (control de la reproducción) como ambiental (ALEXANDER, 1980; FABREGA, 1979).

GEIST (1978) ha desarrollado una lista de comportamientos humanos característicos, a los que denomina, estrategias vitales, y que están destinadas a alcanzar una serie de objetivos. Tales objetivos representan un intento de caracterizar actividades humanas comunes, y que presuponen una considerable actividad computacional en cuanto conseguir una optimación de las estrategias; actividad que puede ser consciente o no. Los costos y beneficios asociados con la consecución de un objetivo determinado, pueden cambiar con la edad, experiencia o ante diferentes condiciones ambientales. Los objetivos se han agrupado desde un punto de vista jerárquico en: a) aquellos que son importantes para todas las especies con reproducción sexual (vivir en un medio con una densidad de población óptima; tener un número óptimo de descendientes; establecer y mantener lazos afectivos; adquirir y controlar recursos; mantener la salud; disponer de medios de defensa); b) objetivos que son importantes para todos los miembros de especies con comportamiento social (comunicación; desarrollo y conservación de una infraestructura social); c) objetivos especialmente relevantes para los primates superiores (desarrollo de comportamientos y flexibilidad de aprendizaje; optimación de la inversión en la descendencia). Tales objetivos se integran, como indicamos, en un modelo jerárquico, donde los objetivos se alcanzan mediante combinaciones que solapan secuencias de comportamientos. Tal estructura jerárquica no es nueva, habiendo sido propuesta

por diferentes autores (BARKOW, 1975; MASLOW, 1948; MECHANIC, 1962; MILLER e INGHAM, 1976). En el modelo presentado, los elementos (objetivos, comportamientos adaptativos) son resultado de una única teoría predictiva, la biología evolutiva (McGUIRE, ESSOCK-VITALE y col., 1981). En un sentido biológico estricto, un acto es adaptativo si, como señalamos, incrementa la adaptación prospectiva del individuo. Teóricamente, la consecución de un objetivo implica beneficios (incremento en la adaptación prospectiva) y costos (disminución de la adaptación prospectiva) HAMILTON, 1964; SMITH, 1977; WILSON, 1975). En teoría, el logro del objetivo previsto, mediante la estrategia apropiada, se acompaña de una ganancia de beneficios, que se correlaciona con un incremento eventual de la adaptación prospectiva.

La información disponible sugiere que la enfermedad psiquiátrica reduce la capacidad del individuo para lograr objetivos (importantes para la especie). Las enfermedades psiquiátricas se asocian con una disminución en la probabilidad de procreación (HARE, PRICE y col., 1972; MacSORLEY, 1964; ROSENTHAL, 1970; SLATER, HARE y col., 1971; STINE, 1977); incapacidad de mantener lazos de amistad (FAIRBANKS, McGUIRE y col. 1977; HENDERSON, 1977a; HERDERSON, DUNCAN-JONES, 1978; LOWENTHAL, 1968; McGUIRE, FAIRBANKS y col., 1977; POST, 1962); dificultad para establecer presupuestos eficientes en cuanto relacionar energía y tiempo (SHAKOW, 1969); ausencia de flexibilidad en el comportamiento y del aprendizaje, así como imprecisión en la comunicación (FIRTH, 1979; GRANT, 1968); ruptura de lazos afectivos (BROWN, BHROCHLAIN y col., 1975; CRAGO, 1972; KNUPFER, CLARK y col., 1966); mayor incidencia de enfermedades neuropsiquiátricas en la descendencia (GREGORY y SMELTZER, 1977; KETY, ROSENTHAL y col., 1968; NOYES, CLANCY y col., 1978); así como una capacidad disminuida para predecir recursos (HUFFINE y CLAUSEN, 1979; RUSHING y ORTEGA, 1979; STRAUSS, 1968). La experiencia clínica, junto a datos de investigación sugieren que la incapacitación, en mayor o menor grado, para lograr objetivos, se debe a dos características principales de la enfermedad, la incapacidad de establecer eficientemente aquellos comportamientos críticos que garantizan el logro de los objetivos y, en segundo lugar, a una reducción en la capacidad computacional. La enfermedad psiquiátrica, por tanto, interfiere con el proceso de adaptación biológica.

Los objetivos, como indicamos, se logran mediante estrategias, que no son más que comportamientos adaptativos agrupados en categorías. Las diferentes estrategias son el producto de interacciones entre la constitución genética, la experiencia precoz y el aprendizaje. McGUIRE y ESSOCK-VITALE (1981) agrupan los comportamientos adaptativos en categorías: procesamiento de información comportamiento social (altruista), mantenimiento de las relaciones sociales, manipulación social, intercambio social, autocomprensión y automantenimiento. En este contexto los comportamientos psiquiátricos pueden presentar un significado adaptativo; así, LEWIS ha sugerido que la depresión puede ser un comportamiento evolutivo adaptativo (LEWIS y MELANCOLIA, 1934); punto de vista apoyado por FRANK (1954). La ansiedad también ha sido etiquetada como un mecanismo de adaptación capaz de provocar una reacción de escape de situaciones que condicionan tensión (FREUD, 1916).

Examinando la adaptación desde la perspectiva del desarrollo, SINGH y GANG (1974) sugieren que determinadas formas selectivas de esquizofrenia en el adulto, pueden

ser el resultado de un fracaso en la integración precoz de los comportamientos que se asocian con la agresión; argumento aplicable a otras situaciones psiquiátricas (ESSER y DEUTSCH, 1977; JONAS y JONAS, 1974). Las teorías de BOWLBY (1969, 1973) son similares, en cuanto que señala que la inadecuación del desarrollo precoz de los comportamientos, predispone a rasgos atípicos de la personalidad e incrementa la probabilidad de signos y síntomas psiquiátricos; insistiendo en que la enfermedad psiquiátrica no es más que la continuación en el adulto de la utilización de estrategias erróneas adquiridas en las épocas precoces del desarrollo. Se han estudiado, por otro lado, las relaciones entre las circunstancias ambientales y la elección entre diferentes sistemas de comportamientos existentes, cuyo resultado puede ser adaptativo o no. Por ejemplo, PRICE (1967) sugiere que la depresión puede resultar del desplazamiento de una persona de su nivel de dominio jerárquico establecido (lo que es frecuente en la edad madura), o como respuesta a una marginación mantenida en su grupo social. Alternativamente, el rápido ascenso de una persona en su escala jerárquica social puede desencadenar un comportamiento de tipo maniaco (PRICE, 1968). Por su parte, KELLETT (1973) y VIEIRA (1974) sugieren que las características de la esquizofrenia en el adulto se relacionan con una incapacidad de establecer y mantener territorios; mientras PRICE (1969) propone que las reacciones neuróticas son componentes evolucionados de comportamientos agonistas ritualizados.

Los datos anteriores se relacionan, de manera directa, con las teorías esquizofisiológicas ya apuntadas (McLEAN, 1954), y donde emergen los conceptos de protomentalización y comportamiento presemántico, gobernados por estructuras cerebrales ancestrales. Los modos de comportamiento característicos de tales estructuras, demarcación del territorio, comportamiento isopráxico y ritual, etc., emergen en el sustrato de la enfermedad psiquiátrica, a modo de una alteración en la jerarquización evolutiva de las estructuras cerebrales. Mac LEAN (1973), PLOOG (1967), SLOMAN, KONSTANTAREA y col. (1979), TRIVERS (1971) y otros, han estudiado el contexto evolutivo general de los síntomas psiquiátricos, así como una metodología del mismo tipo en el estudio del comportamiento cerebral.

La hipótesis precedente se basa sobre la premisa de que en el transcurso de la evolución, han aparecido patrones complejos de comportamiento, estrategias (McGUIRE y ESSOCK-VITALE, 1981), que sirven para alcanzar objetivos funcionales específicos (adquisición y control de recursos, defensa contra predadores, etc.). Los individuos dentro de una especie están predispuestos para desarrollar tales patrones de comportamiento típicos de la especie, en vez de utilizar, por ejemplo, combinaciones de comportamientos ante cada nueva situación que se presente (BAERENDS, 1970, 1976). Las diferentes combinaciones de los comportamientos adaptativos posibles forman las partes integrantes de las estrategias. La flexibilidad de combinar comportamientos en estrategias, es lo que caracteriza a las diferentes especies, siendo la humana la más flexible. La capacidad de establecer comportamientos adaptativos y realizar estrategias con éxito, es el resultado de una compleja interacción de contribuciones genéticas, imitación de los comportamientos típicos de la especie durante las épocas precoces del desarrollo y aprendizaje. La presencia de un ambiente adecuado es esencial para un desarrollo normal, siendo su ausencia causa de gran número de alteraciones del compor-

tamiento. Como señalamos al estudiar el cerebro dentro de la teoría de sistemas, vemos ahora la dependencia de una estructuración normal cerebral sobre la base la presencia de condicionantes ambientales apropiados durante la infancia precoz del animal (pg. 113).

De igual modo, la noción de tensor, en cuanto influencia ambiental, es un concepto clave en los intentos de formalización de la estructura y función cerebral (pág. 27). La ausencia de una interacción ambiental adecuada, durante la etapa clave del desarrollo en el humano, se sigue de un incremento significativo en la probabilidad de desarrollar una enfermedad psiquiátrica (KETY, ROSENTHAL y col., 1974); conclusiones igualmente aplicables a trastornos afectivos (TSUANG, WOOLSON y col., 1979), estados de ansiedad (NOYES, CLANCEY y col., 1978), y otros trastornos (CADORET, 1978; CUNNINGHAM, CADORET y col., 1975); si bien la investigación de los puntos precedentes es harto compleja sobre la base de problemas metodológicos (MASON y LOTT, 1976).

La situación anteriormente apuntada, señala una de las relaciones de marcado interés dentro del contexto de la biología evolutiva como marco conceptual de la psiquiatría; nos referimos a la incidencia de la etiología (KRAMER y MCKINNEY, 1979). Los estudios etiológicos de aplicabilidad clínica inmediata se refieren a las relaciones perinatales del individuo con su entorno. De todos modos, la metodología y la epistemología de la etiología pueden llegar a ser de mayor utilidad a la medicina que su propio contenido.

El cerebro del niño, su estructura, organización, complejidad y actividad bioquímica, crece y se desarrolla, enormemente, durante los dos primeros años de vida (KINSBOURNE, 1978; SPERRY, 1975; WALSH y CUMMINS, 1975). Tal desarrollo depende, fundamentalmente, de la interacción del niño con su madre, así como de las condiciones de regularidad del ambiente (BUTLER, SUSKIND y col., 1978; CORAH, ANTHONY y col., 1965; CUMMINS, LIVESEY y col., 1977; DENENBERG, GARBANATI y col., 1978; PIAGET, 1971). Debido al lento desarrollo del control cortical del sistema de alerta, el niño es completamente dependiente de su madre y de la regularidad ambiental, habiéndose señalado que una de las funciones primarias de la madre es la de modular el nivel de alerta del recién nacido (MOSS, 1975; MURPHY, 1962; SCHAFFER, 1971, 1977), lo que tendrá una influencia decisiva en el desarrollo del sistema retículo-talámico-cortical (RTC) (BRODSKY y BRODSKY, 1981). Diversos autores han señalado que diferentes tipos de relación materno-infantil conllevan diferencias en el desarrollo cognoscitivo (AINSWORTH, BEHAR y col., 1978; BELL, 1970; PARADISE y CURCIO, 1974; PROVOST y DECAIRE, 1974; SKARIN, 1977; SROUFE, 1977). El sistema RTC del neonato no está bajo control cortical. En 1966, LYNN señaló que diferentes investigadores habían indicado que la reacción de orientación del recién nacido recuerda a la de los animales descorticados; sugerencia confirmada tras el estudio de neonatos anencefálicos (GRAHAM, LEAVITT y col., 1978), donde pudo señalarse que los patrones de alerta de los recién nacidos se controlan a un nivel subcortical, no funcionando los circuitos corticales hasta después de los dos meses de edad. Estudios en animales indican resultados similares (LYNN, 1966). En humanos, el patrón adulto se perfila a los cinco meses de edad, pero no se completa hasta la edad de cinco a ocho años



(GASTAUT, 1957; GRASYAN, 1959; LYNN, 1966).

Otras de las características del neonato que difieren de las reacciones de orientación del adulto, es que la reacción de alerta ocurre siempre junto a una activación del comportamiento y que el neonato es incapaz de inhibir de manera voluntaria su respuesta al estímulo (BRIDGER, 1965; LIPTON, STEINSCHNEIDER y col., 1960). La habituación es mucho más lenta en el neonato y aquellos que logran habituarse a algún estímulo se deshabituán rápidamente (MILLER, RYAN y col., 1977); por el contrario, el fenómeno de habituación es rápido a partir de los ocho años (ROITBAK, 1960; SHARPLESS y JASPER, 1956). La capacidad para controlar la atención y la disociación entre el comportamiento de respuesta y la deshabituación, se desarrolla muy lentamente a partir del primer año, y en interacción con las características ambientales (LYNN, 1966). Por su parte, la capacidad de acoplamiento (capacidad de fijar la atención sobre un estímulo en presencia de ruido) se adquiere conjuntamente al desarrollo indicado, y sus componentes cognoscitivos indican el nivel de control cortical alcanzado (AINSWORTH, 1978). Diferentes estudios realizados sobre animales, principalmente perros y monos, indican que el establecimiento de la reacción de orientación precede, de modo inmediato, a la capacidad de acoplamiento (HARLOW, 1958, 1961; SCOTT, 1969). Hasta que se desarrolla la reacción de orientación, la excitación que sigue a la respuesta de alerta depende de la intensidad de estímulo y, obviamente, de la capacidad sensitiva del neonato. El niño, hasta los cinco meses de edad, tiene como único mecanismo de defensa contra la sobrestimulación, el incremento de la alerta. Tal incremento de los mecanismos de alerta, incrementan el umbral de la sensibilidad, lo que funciona como una barrera al estímulo (LIPTON, STEINSCHNEIDER y col. 1961). El incremento en el nivel de alerta cortical del esquizofrénico parece servir a la misma función que el mecanismo de defensa infantil contra la sobrestimulación. En ambos casos existe un incremento en el umbral sensorial, lo que funciona como una barrera a los estímulos (BRODSKY y BRODSKY, 1981).

El desarrollo de la reacción de orientación e, inmediatamente después, de la capacidad de acoplamiento, dependen de la adecuación ambiental y, fundamentalmente, de la capacidad materna para reducir el nivel de alerta; el fracaso de esta relación precoz resultará en una alteración permanente de las estructuras, lo que facilitará el desarrollo de alteraciones futuras del comportamiento (BERSTEIN y TAYLOR, 1976; BRODSKY, 1963, 1968; BUSS y LANGE, 1965; KREISMAN, 1970; LEBOW y EPSTEIN, 1963; MEEHL, 1962; RIERDAN y WIENER, 1977; STRAUSS, CARPENTER y col., 1974; WATT, STOLOROV y col., 1970; WILD y SHAPIRO, 1977). El fracaso en la relación materno-infantil pudiera señalarse como el principal tensor ambiental del formalismo inicial pretendido.

El modelo psiquiátrico pretendido acepta una red funcional jerarquizada, en la que los diferentes comportamientos potenciales configuran estructuras internas, y donde una heurística aplicada representa a los precursores de los comportamientos manifiestos. Aunque no se pretende que tales estructuras tengan una representación anatómica definida, el concepto de estructura tiene una utilidad teórica en cuanto que el comportamiento observado puede predecirse sobre la base de las características estructurales, tales como las reglas de combinación. La utilización de la heurística se verifica de modo

similar en otras aplicaciones (MILLER, GALANTER y col., 1960; PIAGET, 1959). El modelo sugerido por McGUIRE y col. intenta explicar las relaciones entre las capacidades adaptativas de los diferentes tipos de comportamientos y la consecución de los objetivos con relevancia biológica, mediante estrategias adecuadas (McGUIRE, ESSOCK-VITALE y col., 1981). Los componentes de tales estrategias están representados por conjuntos de comportamientos que, a su vez, se considera que contienen representaciones internas, que se denominan estructuras. Estructuras, comportamientos y estrategias son los componentes primarios del modelo. Los comportamientos, a su vez, pueden separarse en acciones (McGUIRE y POLSKY, 1979, 1981; POLSKY y McGUIRE, 1979). La premisa del modelo es que el individuo actúa con la finalidad de maximizar la relación beneficio/costo, medidos, en última instancia y tal como señalamos, en términos del efecto del comportamiento sobre la adaptación prospectiva (McGUIRE y ESSOCK-VITALE, 1982). Debe señalarse que los términos costo y beneficio, tiene utilidad heurística, en cuanto que el individuo actúa como si efectuara decisiones de tipo beneficio/costo (TAYLOR, ALTMAN y col., 1968), si bien exclusivamente una fracción mínima de tales decisiones se realiza de manera consciente (McGUIRE y FAIRBANKS, 1977).

En el modelo, tanto los sistemas computacionales como afectivos, pueden considerarse, desde el punto de vista conceptual, como estructuras. La selección de estrategias eficientes requiere estimaciones precisas de las condiciones internas, de las opciones externas, así como de la anticipación ante prioridades conflictivas y de la utilización secuencial de la información disponible, lo que permitirá elegir estructuras y desarrollar comportamientos de acuerdo con la estrategia adecuada (GLASSMAN, 1977; STENHOUSE, 1974). Las estructuras de computación son de dos tipos, sistemas de respuesta y sistemas de localización o de enfoque. Por su parte, las estructuras afectivas incluyen sensaciones de placer, autosatisfacción, ansiedad, depresión y miedo, que operan a un nivel no totalmente consciente (PLUTCHIK, 1962, 1980) y que se asocian con acontecimientos somáticos, endocrinos, psicológicos y viscerales (BRADY, 1975; BRADY y FINDLEY, 1971; LEWIS y ROSENBLUM, 1978), y que se corresponden con algunos de los tensores de formalización analizados (pg. 40).

Ante situaciones específicas, algunos patrones, o conjuntos, de comportamientos, aparecen con marcada regularidad entre individuos que alcanzan determinados objetivos biológicos particulares (COELHO, HAMBURG y col., 1963); comportamientos que puede suponerse están funcionalmente interconectados y, en principio, sujetos a un análisis causal (McFARLAND, 1976). En tales patrones se agrupan, por otro lado, comportamientos discretos (McGUIRE, RALEIGH y col., 1981; SCHELFEN, 1964), a la vez que consideraciones epigenéticas y evolutivas son parte integrante de los mecanismos de comprensión de las características estructurales de los adultos. El recién nacido (humano) dispone de un sistema perceptual muy desarrollado (BOWER, 1966), y en las fases precoces de su desarrollo emergen patrones de comportamiento que se presumen son, primariamente, el producto de la presión ambiental que actúa sobre las estructuras presentes en ese momento (AINSWORTH, 1969; BOWLBY, 1969; KAUFMAN, 1975). La necesidad de unos patrones de comportamiento precursor mínimo, que presentarían un desarrollo posterior, es el hallazgo principal de los estudios de privación

social en primates realizados por HARLOW (GOLDFOOT, 1977). A lo largo del proceso de desarrollo, los patrones de comportamiento aparecen con mayor regularidad e incrementa la importancia del aprendizaje, que es capaz de modificar las estructuras (y con ello los comportamientos) que ya se habían establecido (HARLOW y MEARS, 1979). El proceso de desarrollo se caracteriza, igualmente, por cambios en la importancia de los objetivos, como una función de la edad, estadio de desarrollo y circunstancias ambientales. El individuo no es sólo receptivo a la relación con sus semejantes (condicionamiento social), sino también a condicionantes espaciotemporales; relaciones ante las que reacciona mediante patrones de comportamiento que caracterizan interacciones normales, consigo mismo, con el ambiente y con el contexto social. Desviaciones de tales patrones tienen lugar en individuos con enfermedades psiquiátricas (McGUIRE y POLSKY, 1982; SCHELFEN, 1963). Todo ello, por otro lado, no hace sino acoplar los aspectos *biológicos* de la medicina con el estudio *formal* de la misma.

### c) TOMA DE DECISIONES Y CONDUCTA

La hipótesis apuntada, en la que la conducta expresada se basa en un análisis consciente-inconsciente del tipo de la toma de decisiones beneficio-costos, hace de la teoría de la toma de decisiones, imbricada en la teoría evolutiva, una herramienta válida para el estudio de la conducta humana.

Es virtualmente imposible para un animal el realizar simultáneamente diferentes y diversas actividades en las que se requieren acciones que son mutuamente incompatibles, por lo que deben existir procesos y mecanismos que determinan la prioridad de una determinada actividad en un momento particular, proceso denominado toma de decisión, en la que se implican la teoría de decisión por un lado, y la teoría de la selección natural por el otro.

En la teoría clásica de la decisión (WHITE, 1972, que proporciona un punto de encuentro para numerosas disciplinas, existen dos clases importantes de variables: una, la evaluación subjetiva de la atracción relativa hacia elecciones alternativas, y que denominamos la *utilidad*; la otra, denominada *probabilidad subjetiva*, se refiere a la evaluación que hace el individuo (sujeto-subjetivo) de las consecuencias de hacer una determinada elección. El estudio empírico de relación entre la teoría de la decisión y el comportamiento animal fue iniciado por LOGAN (1964), quien planteó la toma de decisiones a través de: 1) la formulación de un principio maximalista; 2) el reconocimiento de la *necesidad* de elección, y 3) la formulación de un criterio de optimización; todo ello sobre la base de un sustrato fisiológico, lo que plantea una dificultad inicial, dado que el conocimiento fisiológico es esencialmente reduccionista, mientras que el problema de una toma de decisión es de naturaleza holística. Debe señalarse que el análisis tradicional del comportamiento en cuanto a la preferencia y la elección no son adecuados respecto a la toma de decisión como una función del tiempo. Las razones principales para ello son que dicha teoría no toma en cuenta la relevancia ecológica o social del comportamiento, habiéndose reconocido la necesidad de una formación abstracta matemática para el manejo de situaciones de tal complejidad, donde la

dificultad viene referida en cuanto al tratamiento simultáneo de las realidades fisiológicas y de comportamiento, habiéndose intentado diferentes tipos de análisis de sistemas, en donde lo más común es la representación del estado motivacional de un individuo por un vector referido a un espacio multidimensional, en el que el estado del sistema está sometido a influencias tanto de acontecimientos internos del animal, como por estímulos externos ambientales, percibidos por éste. En este sentido, los cambios en la motivación, inducidos como una consecuencia del comportamiento, trazan una trayectoria en el espacio motivacional, que desde un punto de vista tradicional se considera como conductor del comportamiento, o, en otras palabras, la motivación representa la entrada a un sistema de control del que el comportamiento es el resultado. Sin embargo, una opción alternativa es considerar el comportamiento como la entrada que controla el estado del sistema, en virtud de sus consecuencias. En otras palabras, el animal controla su propio estado interno mediante su comportamiento, de acuerdo con una construcción de principios de optimación; principios que se establecen en referencia a un criterio de optimación englobada en una función objetiva que es, a su vez, función del comportamiento. La función de objetivación incorpora al criterio de optimación representado como un conjunto de relaciones entre el estado de comportamiento del animal y los costos y beneficios asociados. La función de objetivación se contempla como una propiedad del animal como individuo, presumiblemente determinada genéticamente, y posiblemente modificada mediante el aprendizaje; de esta manera, las funciones objetivas difieren de un individuo a otro, pero son similares en la especie. Los comportamientos altruistas y los ritualizados, han sido especialmente estudiados en este contexto (SMITH, 1979).

Podemos imaginar al cerebro de un animal como controlador del estado de su propio cuerpo. Dado que cada comportamiento  $u$  resulta en un cambio en el estado corporal  $x$ , la situación es similar a la encontrada en problemas de procesos de control, donde el estado del sistema  $x$  está influenciado tanto por factores intrínsecos como por el controlador  $u$ , que está diseñado para alcanzar algunas condiciones óptimas del sistema. Por esta razón, las ecuaciones relacionan las diferentes consecuencias del comportamiento que resultan en cambios en  $x$ , se llaman ecuaciones *del sistema* o ecuaciones de planta. El problema del control óptimo es desplegar el comportamiento  $u$  de tal manera que una función de estado particular, generalmente llamada un *Hamiltoniano* ( $H$ ), se maximice en cada punto a lo largo de la trayectoria resultante. En otras palabras, el animal está diseñado para alcanzar sus opciones de comportamiento de manera que maximice continuamente el Hamiltoniano

$$H = \sum_{i=1}^n (\partial K / \partial x_i) x_i - K = \begin{matrix} \text{ecuación de planta} \\ \text{o de estado} \end{matrix} - \text{función objetiva} \quad (88)$$

El argumento subyacente de esta formulación deriva de la teoría de la decisión, en la cual, como hemos señalado, los componentes esenciales son la aceptación de un principio de maximalización y la formulación de una hipótesis relativa a la función objetiva. Este planteamiento tiene amplias implicaciones para la Biología teórica, dado que aporta alguna ayuda en la solución de problemas de optimalización inversa. Los problemas de optimalización normal implican la pregunta de cuál es la mejor ruta hacia

un objetivo en circunstancias particulares. El problema inverso, despreciado por los matemáticos, pero importante para los biólogos, es que está siendo optimizado por una estructura particular donde la filosofía general puede ser: si conocemos que un mecanismo o sistema está diseñado para hacer algo, será mucho más fácil comprender cómo trabaja. En la toma de decisiones, es esencial conocer qué decisiones son posibles antes de intentar estimar los mecanismos implicados.

El biólogo espera que la selección natural dirija el proceso de toma de decisión hacia una secuencia de comportamiento que se adapte óptimamente a las circunstancias ambientales en un momento dado. Podemos, por tanto, aceptar la selección natural como un agente diseñado capaz de producir el comportamiento óptimo ante un conjunto dado de condiciones. Tales consideraciones del diseño óptimo pueden aplicarse tanto a la organización temporal del comportamiento como a la estructura anatómica de los animales, aunque no puede esperarse que un individuo se comporte siempre óptimamente en su medio natural, dado que la variación genética entre los individuos, la competitividad entre éstos, la naturaleza en mosaico del ambiente y los propios cambios ambientales se combinan de manera que impiden al individuo adaptarse perfectamente a su nicho. Puede imaginarse, sin embargo, un animal ideal perfectamente adaptado a su medio natural. La función objetiva de tal individuo será idéntica, en este caso, a una función de costo, característica del ambiente en el sentido que refleja la presión de selección sobre la función objetiva en el curso de la evolución. La función de costo especifica el nivel instantáneo de riesgo en el que incurre el individuo en un estado particular ambiental y mediante una actividad particular. Este animal ideal, perfectamente adaptado a su medio, conformará sus opciones de comportamiento como maximación del hamiltoniano. La formulación hamiltoniana puede utilizarse, por lo tanto, para generar secuencias de comportamiento, o estrategias, para un ambiente dado, siempre que se conozca la función de costo característica del ambiente, así como las ecuaciones de estado características del animal.

El animal, por tanto, lleva a cabo un análisis del costo-beneficio en la toma de sus decisiones. Si el individuo no está correctamente adaptado a su ambiente, puede que no efectúe el análisis correctamente, esto es, su función objetiva puede que no corresponda a la función de costo característica del ambiente. Sin embargo, el individuo seguirá representando un agente de optimación respecto a su propia función objetiva. Todo ello no quiere decir que el individuo realice el análisis costo-beneficio de manera consciente, aunque de hecho sucede en el animal inteligente. La forma y el modelo del comportamiento se localizan en el resultado, o salida, de una operación de diseño que intenta el compromiso óptimo entre las diferentes presiones selectivas competitivas características del ambiente. Es obvio que en un ambiente no-estacionario, la toma de decisiones mediante un proceso flexible confiere ventajas adaptativas al individuo.

Podemos resumir que el desarrollo de la teoría de optimación, en sí mismo, se ha mostrado muy instructivo en la comprensión de las relaciones entre ecología y comportamiento, entre comportamiento y economía, entre fisiología ambiental y comportamiento, ofreciendo una posible explicación teórica para las diferentes facetas del comportamiento del individuo, entre las que destaca la comprensión mental del individuo y su patología.

La trama estructural jerárquica aceptada, contempla las diferentes contribuciones bioquímicas, fisiológicas, anatómicas y genéticas al comportamiento, donde las diferentes variables específicas se relacionan, en cualquier caso, con características estructurales. Influencias sobre las diferentes estructuras del sistema inciden, en mayor o menor grado, en las estructuras relacionadas (que pueden llegar a alterarse), a la vez que el sistema intenta mantener su gradación jerárquica (DAWKINS, 1976; McGUIRE y ESSOCK-VITALE, 1981). Si líneas atrás recalcábamos la relación de la metodología formal *del* comportamiento, ahora estamos en condiciones de acoplar el *modelo físico* de la medicina con el *modelo biológico* de la misma. Las condiciones psiquiátricas, podemos concluir, se asocian con alteraciones estructurales o de las funciones computacional o afectiva; lo que asocia con un incremento en los costos (o disminución de los beneficios), tanto para el individuo como para el entorno con el que interacciona. De igual modo, un comportamiento atípico tiene, a corto plazo, repercusiones sociales, a la vez que a largo plazo disminuye la probabilidad de lograr importantes objetivos biológicos.

## C. BIOQUIMICA UNIFICADA Y ENFERMEDAD NEUROPSIQUIATRICA

### a) BASES GENETICAS

Para la mayoría de los etólogos y psicólogos, tal como hemos señalado, el comportamiento se define como un encadenamiento ordenado de acciones destinado a adaptar al individuo a una situación tal como el la percibe e interpreta. La transmisión de los comportamientos apunta, pues, al nivel individual de las conductas y de las actividades psicológicas asociadas (por ejemplo, el aprendizaje) y excluye, de una parte, los mecanismos fisiológicos subyacentes en ellas y, de la otra, los fenómenos sociológicos que las trascienden, escapando así a toda influencia genética directa (MEDIONI y VAYESSE, 1984). Por su parte, LORENZ, TINBERGEN y von FRISCH, demostraron que el cerebro animal posee determinadas competencias específicas, es decir, que los animales tienen una capacidad congénita de llevar a cabo actos complejos en respuesta a estímulos simples. El descubrimiento de que algunas pautas de comportamiento se hereden, supuso una contribución importante al estudio de la evolución.

Durante mucho tiempo se ha creído que, entre los comportamientos de un organismo, podían distinguirse unos componentes que serían transmitidos genéticamente y otros que serían fruto de un aprendizaje individual o de una influencia familiar. Este punto de vista ha sido ampliamente superado. Factores genéticos y agentes ambientales están siempre estrechamente relacionados en la realización de todos los fenotipos de un individuo, incluidos aquellos que se refieren al comportamiento y al psiquismo. En el transcurso del desarrollo embrionario y post-embrionario, la experiencia individual se forma gracias a diversos procesos de aprendizaje por asociación, por observación, etc. Pero estos instrumentos de adquisición no pueden funcionar correctamente más que cuando ciertas condiciones genéticas se cumplen efectivamente, especialmente

aquellas que permiten la maduración cerebral. Y a la inversa, una carácter fenotípico no puede realizarse más que cuando el medio de desarrollo permite el cumplimiento del programa genético correspondiente.

Desde el punto de vista genético, los trastornos neuropsiquiátricos pueden agruparse en tres categorías: mutaciones puntuales, anomalías que implican duplicación o delección de parte del genoma, y aquellas que se caracterizan por una zona de fragilidad o debilidad que afecta a un punto específico de uno u otro cromosoma que, bajo ciertas circunstancias, puede llegar a romperse. Numerosas enfermedades genéticas del metabolismo repercuten en las actividades psicológicas y en el comportamiento, a la vez que suelen representar un ejemplo perfecto de la interacción entre el genoma y el medio ambiente en el transcurso del desarrollo humano, a la vez que ejemplifican mutaciones puntuales. La galactosemia y la fenilcetonuria son dos representaciones válidas. Ambas se deben a un déficit enzimático específico, lo que dará lugar a un acúmulo de metabolitos que desencadenará el cuadro clínico típico; sin embargo, presentan una diferencia notable, mientras que en la restricción precoz dietética de fenilalanina -factor responsable de la enfermedad- se sigue un fenotipo normal (TOURIAN y SIDBURY, 1978), el tratamiento precoz de la galactosemia mediante una dietética adecuada, se sigue de un alto riesgo de anomalías del habla y del lenguaje (WAISBREN, NORMAN y col., 1983). En este contexto surgió la denominada *psiquiatría ortomolecular* (PAULING, 1968), concepto que acepta que la patogénesis de la enfermedad se disipa a lo largo de un amplio intervalo que representa la interacción entre factores genéticos y ambientales, y donde el control dietético de la concentración de sustancias presentes normalmente en el organismo (fenilalanina, por ejemplo), puede controlar la enfermedad.

Dentro de las mutaciones puntuales, el denominado síndrome de LESCH-NYHAN (1964) representa un modelo preciso para la investigación de la terapéutica genética en clínica humana. La enfermedad se caracteriza por parálisis cerebral que se acompaña de espasticidad muscular, coreoatetosis y déficit intelectual, siendo el hecho neurológico más característico la presencia de un comportamiento compulsivo automutilante (el paciente lesiona sus labios y extremidades mediante mordiscos). La enfermedad afecta exclusivamente a varones y exhibe un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X, apareciendo los pacientes normales al nacer. Poco después de su primera descripción clínica, se identificó la causa de la anormalidad bioquímica -hiperurcemia- que, por otro lado, se presenta de manera constante, y que corresponde a un déficit completo de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT), una enzima de la biosíntesis de purinas (SEEGMILLER, ROSENBLOOM y col., 1967). Desde que fue descrita por primera vez, el déficit de HPRT ha sido objeto de una intensa investigación, en parte por las repercusiones clínicas representadas por una enfermedad neuropsiquiátrica devastadora, para la que no se ha encontrado terapéutica alguna hasta la fecha y, por otro lado, al presentarse como un modelo, teóricamente ideal, para el estudio de las enfermedades genéticas humanas al implicar a una única enzima, cuyos efectos son independientes de cualquier factor ambiental.

La HGPTR cataliza la transferencia del grupo fosforribosilo del 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PP-ribosa-P) a la posición 9 de la hipoxantina o de la guanina para formar,

respectivamente, IMP o GMP (KELLEY y WYNGAARDEN, 1978). La excesiva producción de ácido úrico característica del síndrome de LESCH-HYHAN, se debe a un incremento en la biosíntesis *de novo* de purinas (NYHAN, OLIVER y col., 1965). A diferencia de los controles, en los pacientes con el síndrome indicado, la ausencia de HGPRT se acompaña de una incapacidad para convertir hipoxantina en ácido inosínico y, por tanto, de un incremento en la excreción renal de hipoxantina en relación a xantina (BALIS, 1968), habiéndose indicado un incremento en la excreción de otros metabolitos intermedios de las purinas (NEWCORBE, LAPES y col., 1967). Existen, al menos, dos mecanismos posibles por el que un déficit de HGPRT puede conducir a una síntesis excesiva de purinas; en primer lugar, la biosíntesis incrementada puede deberse a una disminución de IMP o GMP, al ser tales nucleotídeos inhibidores de la síntesis *de novo* de las purinas (HOLMES, McDONALD y col., 1973); en segundo lugar, un incremento en la concentración de PP-ribosa-P puede inducir un incremento en la concentración de PP-ribosa-P puede inducir un incremento en la síntesis mediante una mayor oferta del sustrato (WYNGAARDEN y KELLEY, 1978). Los tejidos responsables de la producción excesiva de ácido úrico en ausencia de HGPRT no está bien estudiado y aunque la mayoría de los estudios de síntesis *de novo* se han llevado a cabo en hígado, se ha señalado un incremento similar en leucocitos circulantes, así como en linfoblastos y fibroblastos *in vitro*. El sistema nervioso central exhibe, igualmente, la capacidad de síntesis *de novo* de purinas (HOWARD, KERSON y col., 1970), pero si bien la concentración de hipoxantina y xantina en el líquido cerebroespinal presenta una concentración 3-4 veces superior en los pacientes que en controles (SWEETMAN, 1967), la concentración de ácido úrico es normal (ROSENBLOOM, KELLY y col., 1967).

En la patogenia de las alteraciones neuropsiquiátricas del síndrome de LESCH-NYHAN, ni purinas ni ácido úrico, parecen jugar papel alguno (KELLEY, GREENE y col., 1969). La administración de cafeína -una xantina metilada- a la rata provoca un cuadro de automutilación (BOYD, DOLMAN y col., 1965), resultados obtenidos, por otro lado, tras la destrucción del sistema nigroestriado (UNGERSTEDT, 1971); situación comparada con el cuadro clínico sobre la base de las observaciones de un incremento en la actividad de la enzima dopamina β-hidroxilasa (DBH) en el plasma de pacientes con déficit de HGPRT y en el modelo animal (ROCKSON, STONE y col., 1974). A pesar del incremento en los niveles de DBH plasmática, los pacientes con síndrome de LESCH-NYHAN no presentan manifestaciones viscerales de hiperactividad adrenérgica, a la vez que exhiben una ausencia de la respuesta presora al estímulo agudo simpático. Todo ello sugiere que la automutilación se asocia a una alteración adrenérgica definida (CIARANELLO, LIPSKY y col., 1974). Por otro lado, las observaciones en el hombre (ROSENBLOOM, KELLEY y col., 1967), mono (KRENITSKY, 1969) y rata (HOWARD, KERSON y col., 1970) que indican una actividad normalmente más elevada en cerebro que en otros tejidos, y que la actividad de la amidofosforribosiltransferasa, posiblemente paso limitante en la síntesis *de novo*, es muy baja en cerebro (HOWARD, KERSON y col., 1970), sugieren que el cerebro es totalmente dependiente de la vía *de novo*, para la síntesis de IMP y GMP. Existe la posibilidad de que, en ausencia de HGPTR, el cerebro sea incapaz de mantener las concentraciones adecuadas de IMP y GMP o, quizá, de los nucleotídeos cíclicos. En ausencia de HGPTR, el nucleótido de purina, GMP, tendría que sintetizarse completamente *de novo*, lo que supondría la disminución de



ciertos cofactores, tal como ATP o ácido fólico, cuyas deficiencias podrían interferir el desarrollo normal o limitar una función normal (KELLEY y WINGAARDEN, 1978).

La alteración enzimática indicada parece expresarse como un espectro continuo de actividades enzimáticas, que varía desde una ausencia, prácticamente total, hasta actividades próximas al 50% de los valores normales. Diferentes investigadores han señalado alteraciones en las propiedades inmunoquímicas, catalíticas y electroforéticas de la enzima en células mutantes, deficitarias en HGPRT, habiéndose detectado, por otro lado, alteraciones en los mapas peptídicos enzimáticos en diferentes líneas celulares. Las mutaciones estudiadas se dividen en dos grandes grupos, aquellos en los que se detecta una proteína inmunológicamente reconocible como HGPRT en concentración normal pero como una actividad alterada o disminuida, y aquellos donde la enzima presenta una actividad catalítica normal, pero en mínimas concentraciones (WILSON y KELLEY, 1984). Estudios de hibridación somática (humano-ratón) localizan al gen para la HGPRT en la parte distal del brazo largo del cromosoma X, entre los genes que codifican a la 5-fosforribosil-1-pirofosfato sintetasa y a la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Entre 1981 y 1982, WILSON y col. señalaron la purificación de cinco variantes anómalas de HGPRT a partir de pacientes con gota (HGPRTs Toronto, Munich, Londres y Ann Arbor) y con síndrome de LESCH-NYHAN (HGPRT Kinston), que representan cinco mutaciones distintas en el gen estructural para la HGPRT humana (WILSON, KELLEY, 1981, 1982). Por otro lado, JOLLY y col., en 1983, aislaron, clonaron y caracterizaron un fragmento de cDNA, de 1.3 kb, para el mRNA de HGPRT humana (JOLLY, OKAYAMA y col., 1983).

La disminución en la actividad catalítica puede estar causada por mutaciones en el gen estructural que disminuyen la capacidad de acoplamiento del sustrato (en grado moderado a la variedad Londres y, grave, en las variantes Munich y Kinston) o, bien, afectan a la actividad intrínseca de la enzima (HGPRT Munich). La disminución en la concentración intracelular de la enzima (variantes Toronto, Londres y Ann Arbor) puede explicarse mediante una disminución en la síntesis enzimática o a un incremento en la velocidad de degradación (HGPRT Ann Arbor). La conservación de la estructura primaria de la proteína, desde el ratón hasta el hombre, sugiere que la enzima es relativamente intolerante incluso a mínimas perturbaciones en la estructura, de tal manera que incluso sustituciones de un único aminoácido puede tener graves repercusiones funcionales (KELLEY y WILSON, 1982). En este contexto se han detectado las siguientes sustituciones en las variantes señaladas: HGPRT Toronto, Arg<sub>50</sub> → Gly; HGPRT Londres, Ser<sub>109</sub> → Leu; HGPRT Kinston, Asp<sub>193</sub> → Asn; HGPRT Munich<sub>103</sub> → Arg. Se desconoce la mutación correspondiente a la variante Ann Arbor, caracterizada por un incremento en la velocidad de degradación (WILSON, YOUNG y col., 1983); un dominio para el acoplamiento de nucleótidos en la estructura terciaria -donde se localiza la sustitución detectada en la HGPRT Munich- es la zona funcionalmente más importante de la enzima (ARGOS, 1983). Desde el punto de vista diagnóstico, NUSSBAUM y col. y WILSON y col., han aplicado la tecnología de las enzimas de restricción a la patología presentada y sobre la base del poliformismo longitudinal de fragmentos de restricción. Se ha observado que la sustitución mencionada para la variante Toronto (Arg<sub>50</sub> → Gly = 50 (CGA → GGA) ) bloquea el lugar de escisión para la endonucleasa de restricción *TaqI*

(NUSSBAUM, CROWDER y col., 1983; WILSON, FROSSARD y col., 1983). Ante la imposibilidad de detectar mediante la técnica de restricción junto a la de las manchas de SOUTHERN, mutaciones tales como la de la HGPRT Kinston –la mutación se localiza en zonas insensibles al ataque de la endonucleasa (situación similar a la señalada en el déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina y algunas  $\beta$ -talasemia)- se ha propuesto la detección directa de la mutación mediante sondas de cDNA (WILSON y KELLEY, 1984).

El síndrome de LESCH-NYHAN no dispone en la actualidad, de tratamiento alguno y se presentan, como las talasemias, como una de las condiciones óptimas para el ensayo de un tratamiento genético. A tal nivel existen dos posibilidades, bien activar un gen reprimido o, como alternativa, la inserción del gen alterado. La primera posibilidad se ha señalado factible en determinados casos de talasemia, donde la droga 5-azocitidina consigue la activación de los genes para la  $\gamma$ -globina consiguiendo recuperar la proporción entre cadenas  $\alpha$  y no- $\alpha$  de la hemoglobina, lo que bloquea los procesos de formación de genes intraeritrocitos (LEY, De SIMONE y col., 1982). Esta modalidad de intento terapéutico genético no tiene indicación en el síndrome de LESCH-NYHAN, ante el hecho de que el sustrato patogénico es la producción de una proteína anormal por un gen mutado sin que exista otra actividad enzimática capaz de ejercer la función alterada. La inserción del gen normal tiene el antecedente del intento de CLINE y SALSER, quienes introdujeron genes humanos en dos pacientes afectados de talasemia beta-cero (WADE, 1980).

El ensayo terapéutico realizado por CLINE y SALSER, de la Universidad de California, sirve de ejemplo reciente de la problemática surgida en torno a la denominada tecnología del DNA recombinante. En el caso comentado, células eritroides medulares obtenidas de dos pacientes, fueron transformadas con el gen para  $\beta$ -globina humana. El genoma utilizado fue un segmento de DNA de 4.4 kb que contenía tanto el gen humano completo como, probablemente, algunas de sus secuencias de control. Las células fueron transformadas, al mismo tiempo, con otro gen, el de la timidina quinasa del virus herpes. El equipo de la Universidad de Los Angeles consideró que la forma viral de la enzima sería más eficiente que la variedad humana, lo que permitiría a las células eritroides una ventaja selectiva para sobrevivir y proliferar en el paciente. El diseño contiene tres interrogantes. Primero, no está claro que el gen viral confiera ventaja alguna. Segundo, no existen pruebas que aseguren una producción útil de  $\beta$ -globina; de hecho el gen insertado carece de regulación y, en ese sentido, no responde a los diferentes controles genéticos. La tercera pregunta se refiere al futuro de las células eritroides transformadas en la médula ósea. Puede incluirse una cuarta interrogante. De los protocolos presentados por CLINE, ambos basados en técnicas recombinantes, sólo uno de ellos recibió autorización, aquel en donde los genes eran separados de los vectores como paso previo a su introducción en las células eritroides (protocolo denominado no-recombinante). Por otro lado, el protocolo recombinante asumía que los genes se introducían con el vector (pBR322) que, si bien no es necesario para la inserción si lo es para mantener la unión entre los dos genes. Se acusó al equipo de California el haber realizado una experiencia humana de manera prematura, a lo que CLINE respondió que *“... los biólogos moleculares criticaban un experimento clínico sin conocer realmente su lógica. Es el investigador clínico quién debe aceptar la responsabilidad de*

*decidir el momento de la transición de la experimentación a la clínica...". Esta experiencia es el ejemplo práctico más reciente de los problemas éticos de la bioingeniería.*

En 1983, MULLIGAN, MANN y BALTIMORE han mostrado su confianza en la utilización de retrovirus recombinantes para la inserción de genes en diferentes células con capacidad de división y, en términos de la clínica humana, señalan diferentes enfermedades hematológicas –principalmente las señaladas en los ejemplos anteriores– como aquellas que podrían beneficiarse de dicha tecnología (KOLATA, 1984); aunque extienden sus perspectivas a ciertas alteraciones de la función inmunológica. El grupo citado ha colocado genes de globina humanos y genes de inmunoglobulinas de ratón en retrovirus, ampliando la experiencia a los genes humanos de adenosina desaminasa (el modelo ha mostrado su eficacia en ratones). A nivel de embrión preimplantado, MULLIGAN y RUDOLPH (1983) trabajan con el gen bacteriano de la guanina-xantina fosforribosiltransferasa, igualmente en ratón. Por su parte, VERMA y MILLER (198 ) trabajan en el clonaje en retrovirus del gen humano de la HGPRT.

El síndrome de LESCH-NYHAN y el déficit de adenosina desaminasa, pueden representar situaciones ideales para ensayar terapéuticas genéticas, no sólo por las repercusiones clínicas de la enfermedad y el presentar una base genética puntual, sino por otras dos razones. En ambas enfermedades, por motivos que no están claros, las células portadoras del gen defectuoso, presentan una ventaja competitiva respecto a las células portadoras de genes normales; y, en ambas enfermedades, existen razones para creer que una mínima cuantía del producto ausente o alterado, pueden mejorar la enfermedad (KOLATA, 1984). La razón para esta última hipótesis es que personas que heredan un gen HGPRT defectuoso, pero que producen un 1 % de las cantidades normales de la enzima, no presentan síntomas neurológicos, siendo su único problema fisiopatológico unos niveles incrementados en la concentración de ácido úrico que condicionan la presencia de gota. De todos modos, se desconoce si tal terapéutica sería capaz de mejorar la sintomatología neurológica, pues el sistema nervioso debería captar la enzima de las células sanguíneas, pues la inserción genética debe hacerse sobre precursores eritroides. Una terapéutica a nivel embrionario (MARX, 1982), en un cigoto con alto riesgo de padecer la enfermedad, sería la única metodología terapéutica eficaz. La recién nacida tecnología del RNA recombinante, basada, en el momento actual, en el sistema de la QB-replicasa, ofrece prometedores resultados (LEWIN, 1983). La única aplicación factible en la clínica es el diagnóstico fetal intraútero (ORKIN, 1982; LITTLE, ANNINSON y col., 1980; ROWLEY, 1984), pues la terapia genética es, en la actualidad, cuestionable (WILLIAMSON, 1981). En el área de nuestro interés no parece que tenga aplicación inmediata la renacida tecnología de las enzimas inmovilizadas; técnica que, en otros dominios de la medicina –cirugía extracorpórea, nefropatías, hepatopatías– se muestra eficaz (MAUGH, 1984).

La enfermedad de HUNTINGTON es una anomalía hereditaria autosómica dominante que se caracteriza por demencia y corea, siendo la edad prevalente la cuarta y quinta décadas de la vida (EASTON, 1982). Es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso, debida a una alteración genética puntual, en la que se intenta aplicar las estrategias de la biología molecular con el objeto de conseguir, en principio, diagnósticos

o detecciones prenatales (ROSES, PERICAK-VANCE y col., 1983). En la actualidad se desconoce la localización cromosómica del gen responsable, ignorándose, de igual modo, la existencia de marcadores asociados, a la vez que no se dispone de sondas de secuencias adecuadas, ni de fragmentos polimórficos de restricción (ROSES, PERICAK-VANCE y col., 1983a). La enfermedad de Huntington, por otro lado, sirve como ejemplo de una *enfermedad de membrana* localizada a nivel del sistema nervioso (APPEL, 1979). Fibroblastos procedentes de pacientes con esta enfermedad presentan un patrón anormal de crecimiento *in vitro*, habiéndose indicado la existencia de una patología de membrana, sobre la base de estudios de las propiedades biofísicas de la misma, tanto mediante técnicas de espectroscopía de fluorescencia como de resonancia magnética nuclear (PETTEGREW, NICHOLS y cols., 1979, 1980). Se ha señalado que la alteración neuronal se localiza, preferentemente, en el lóbulo frontal y a nivel del cuerpo estriado, a la vez que los hallazgos de una disminución en las actividades de la ácido glutámico descarboxilasa, colina acetiltransferasa y en los niveles de ácido  $\gamma$ -aminobutírico, y un incremento en la relación de dopamina respecto a GABA, pudieran ser marcadores bioquímicos de los cambios morfológicos indicados (ENNA, BIRD y col., 1976). Se ha indicado la posibilidad de identificar el defecto molecular en cultivos de fibroblastos de piel o de linfoblastos, aunque trabajos posteriores cuestionan el valor de las investigaciones sobre tejido no neural (COMINGS, 1981).

Frente a las alteraciones indicadas, transmitidas con carácter dominante, la disautonomía familiar autosómica recesiva (síndrome de RILEY-DAY) representa un tipo peculiar de patología asociada a alteraciones del metabolismo del factor de crecimiento nervioso (SIGGERS, ROGERS y col., 1976) –relación fisiopatológica señalada en la neurofibromatosis, central y periférica (FABRICANT, TODARO y col., 1979; FIALKOW, SAGEBIEL y col., 1971; SCHENKEIN, BUEKER y col., 1974)–, lo que abre dos amplias posibilidades para una investigación futura; por un lado, una posible patología neurotrófica hormonal específica (ROSENBERG, 1980) y, por otro, la posible incidencia fisiopatológica de oncogenes neuronales en diferentes procesos, normales y patológicos (YANKNER y SHOOTER, 1982; BISHOP, 1983), sobre la base de las homologías de sus mecanismos de acción.

En el contexto de la pretendida localización genética y cromosómica de la enfermedad mental, y como puente hacia los marcadores biológicos de la misma –pocas líneas atrás mencionados y a los que dedicaremos mayor atención más adelante–, la asociación entre los genes del sistema HLA (DAUSSET, 1981; BENACERRAF, 1981; SNELL, 1981) y diferente patología nerviosa, ofrece un considerable interés (ROSENBERG, 1981). COMINGS (1979) ha detectado una variante común de una proteína específica del cerebro humano en un tercio de la población control, con una frecuencia génica del 0.17%. Esta proteína –proteína DUARTE Pcl– presenta una alta frecuencia de asociación con la esclerosis múltiple, con la depresión y, probablemente, con el alcoholismo y tendencia al suicidio. Dicha proteína estaría implicada, así mismo, en una alteración de la respuesta a las infecciones virales; etiología, por otro lado, propuesta para diferentes enfermedades nerviosas de carácter degenerativo.

El segundo grupo de anomalías señalado lo representan aquellas situaciones

que cursan con repercusión cariotípica, de mayor o menor grado. El cuadro más común, dentro de este grupo, es el denominado síndrome de DOWN, mongolismo o trisomía del cromosoma 21 (LEJEUNE, GAUTIER y col., 1959). Este síndrome, transmisible, en principio, de generación en generación, se debe, las más de las veces, a la aparición de una mutación cromosómica que aparece en uno de los padres en el transcurso de la formación de los gametos, durante la meiosis. En caso de fecundación, el fracaso en la disyunción del cromosoma 21, desemboca, en el nuevo organismo, en una situación de trisomía, que se traduce, entre otras manifestaciones, en una disminución intelectual considerable que, en la inmensa mayoría de los casos, no es "heredada" de generaciones anteriores. Otro caso de aberración cromosómica con repercusión en el comportamiento es la del cromosoma y supernumerario (trisomía XYY), de la que algunos hombres son portadores. JACOBS y col. señalaron una incidencia de esta anomalía en el 0.1-0.2 % de la población general, frente a una frecuencia del 3.5 % de adultos con antecedentes de criminalidad (JACOBS, BRUNTON y col., 1965); datos confirmados por numerosos estudios, y que han hecho extensivos sus resultados al caso de los psicópatas agresivos (McCLEARN y DE FRIES, 1973); conclusiones sometidas a revisión en la actualidad (MEDIONI y VAYSSE, 1984; WALZER, GERALD y col., 1978).

Un 30% de niños estudiados con problemas de lenguaje poseen anomalías cromosómicas que se han centrado en el síndrome XYY y translocaciones equilibradas y no equilibradas (GARVEY y MUTTON, 1973; MUTTON y LEA, 1980). Una de las asociaciones más representativas de relación entre un déficit intelectual específico y una anomalía del complemento cromosómico es la que presentan las hembras fenotípicas con síndrome de TURNER; estas pacientes unen a sus característicos estigmas físicos un déficit intelectual en el área de la capacidad espacial o no verbal. Todos los resultados alcanzados ponen de manifiesto que estas alteraciones se deben a una especialización hemisférica anómala con menores ventajas para el oído derecho y mayores para el izquierdo que los controles (NETLEY y ROVET, 1982). Mientras que en el síndrome de TURNER -constitución cromosómica 45, X -la capacidad verbal se mantiene dentro del intervalo normal, individuos con un cromosoma X supernumerario- varones 47, XXY y hembras 47, XXX- exhiben un déficit de su aptitud verbal; la magnitud de esta deficiencia se acompaña con la del retraso del crecimiento físico. De otro lado, en el síndrome de TURNER los pacientes sin asimetría auditiva poseen una mayor distorsión espacial que aquellos con un comportamiento cerebral asimétrico, lo que ha justificado las distorsiones espaciales en virtud de las alteraciones en la especialización hemisférica; pues bien, resultados similares se han obtenido con muchachos 47, XXY. Todo ello ha permitido hipotetizar sobre la conexión de la aneuploidia con el desarrollo de importantes funciones neurológicas y, en particular, con la organización hemisférica funcional (NETLEY y ROVET, 1982a).

Durante los últimos años el estudio de las denominadas localizaciones frágiles o áreas de debilidad cromosómica ha sido objeto de gran interés (HECHT, HECHT y col., 1981). De las, aproximadamente, quince áreas de fragilidad reconocidas, sólo una de ellas tiene consecuencias adversas definidas. El síndrome conocido como del

cromosoma X frágil se asocia con una significativa proporción de casos con alteraciones mentales hereditarias. El punto de debilidad se localiza casi al extremo del brazo largo del cromosoma X, aproximadamente en el espacio entre las dos últimas bandas. El lugar se conoce como *fra (X) (q27 ó 28)* (HERBST, 1980).

Desde hace tiempo se conoce que la ruptura cromosómica puede inducirse por virus, sustancias químicas o radiación, agentes que provocan rupturas de manera aleatoria en cualquier punto de cualquier cromosoma. En el año 1965 un grupo de la Universidad de Oregón, dirigido por R. E. MAGENIS, descubrió un tipo diferente de ruptura (MAGENIS, 1965). En uno de los pacientes estudiados, un joven de 18 años que sufría de urticaria *ad frigore* junto a un déficit de inmunoglobulina IgA, se demostró un defecto de tinción en el cromosoma 16. Un estudio familiar mostró que la anomalía era hereditaria, pero que su asociación con el déficit de IgA era fortuita. Se conoce, en la actualidad, que dicha zona de debilidad se sitúa en la vecindad del gen para la globina alfa, heredándose, ambos rasgos, como una sola unidad; lo que ha permitido indicar que la herencia de la fragilidad indicada implica exclusivamente, al cromosoma 16 (McKUSICK, 1981). El efecto somático del cromosoma X frágil en los varones -alteraciones mentales- es un caso especial del fenómeno indicado. En algunas raras enfermedades ligadas al cromosoma X, tal como el síndrome de LESCH-NYHAN, la alteración mental se presenta junto a una serie de lesiones neurológicas; más frecuentemente, sin embargo, la alteración mental ligada al cromosoma X no es específica, y no se asocia con fenotipo distintivo alguno. La alteración mental inespecífica ligada al sexo es, en la actualidad, una entidad clínica bien definida (JACOBS, 1980).

El cromosoma X frágil es especialmente difícil de demostrar en algunas transportadoras femeninas, sobre todo en mujeres maduras y con un coeficiente intelectual elevado; la interpretación es difícil. Se desconoce, de igual modo, cual es el mecanismo por el que dicha alteración cromosómica provoca el déficit mental. Un mecanismo posible es que el punto de fragilidad equivalga a una mutación puntual que, al causar un error metabólico, ocasionara una lesión neural secundaria; pero tal hipótesis no tiene soporte alguno. Otra posibilidad es que no exista relación causal entre la fragilidad señalada y la alteración mental (el gen responsable no estaría en el área de debilidad sino adyacente, de tal manera que ambos rasgos se heredaran conjuntamente). Existe, sin embargo, datos que señalan una asociación entre el sitio frágil y una peculiaridad somática, como ocurre en el macroorquidismo (TURNER y DANIEL, 1980). Por otro lado, se ha señalado que la alteración mental inespecífica ligada al cromosoma X, puede acompañarse de una alteración peculiar del habla, el repetir la última frase inmediatamente escuchada (ecolalia). Es significativo, quizá, que todas las anomalías asociadas al cromosoma X (XO, XXY, YYY, etcétera) se asocian, en alguna medida, con algún tipo de anomalía del lenguaje (HECHT, HECHT y col., 1984). Para el clínico, la alteración mental inespecífica ligada al sexo mencionada, presenta los mismos problemas que cualquiera de los otros tipos de déficit mental heredado y, especialmente ante las dificultades de detectar anomalías cromosómicas de este tipo mediante amniocentesis (SUTHERLAND, 1979), si bien se ha logrado la expresión del rasgo en un porcentaje signifi-

cativo de fibroblastos en cultivo (HECHT y KAISER-McCAW, 1980); la transformación de linfocitos en células linfoblastoides representa otra innovación importante en la tecnología disponible para un diagnóstico precoz (GLOVER, 1981). Por la localización del sitio de debilidad podría especularse, que dicha región correspondería al lugar de insección de material recombinante que ha tenido lugar entre los cromosomas X e Y durante el proceso de evolución de la especie humana (PAGE, HARPER y col., 1984).

Junto a los tres tipos de condicionamiento genético apuntados, otras enfermedades psiquiátricas se orientan hacia el extremo opuesto –ambiental– en la integración propuesta entre factores genéticos y condicionantes ambientales. La esquizofrenia podría representar la transición del espectro, donde ambos factores juegan papeles protagonistas (ROSENTHAL, 1970; KINNEY y MATTHYSSE, 1978); los estudios sobre gemelos (GAYRAL, 1974), y sobre niños adaptados (HESTON, 1970; ROSENTHAL, 1971; KETY, 1971) señalan la importancia de tales factores ambientales sobre los genéticos, expresados como marcadores bioquímicos pretendidamente específicos y a los que más adelante dedicaremos nuestra atención. Por su parte, ciertos trastornos de la personalidad, se sugiere que se desarrollan a causa de un fracaso durante la fase inicial del aprendizaje de los diferentes comportamientos adaptativos, a la vez que la ansiedad puede deberse a una exposición crónica a una circunstancia ambiental anómala (BOWLBY, 1977). El concepto de *vulnerabilidad* (ver pág. 36) introduce, por su parte, un concepto integrador importante, en cuanto que dirige su atención a la contribución de la enfermedad mental (Mc GUIRE y ESSOCK-VITALE, 1982; WYNNE, 1978). En todos y cada uno de los ejemplos mencionados, condicionantes ambientales atípicos incrementan la probabilidad (incrementan la vulnerabilidad) de la aparición de alteraciones del comportamiento; contexto donde los condicionantes culturales juegan un importante papel de control (FABREGA, 1979).

La transmisión cultural que, en opinión de DAWKINS (1976), es análoga a la transmisión genética y, aunque básicamente conservadora, puede orientar una forma de evolución. La transmisión cultural, por otro lado, no es exclusiva del hombre. JENKINS (1976) ha señalado que, en determinadas aves, un carácter fenotípico no puede realizarse más que cuando el medio de desarrollo permite el cumplimiento del programa genético correspondiente; una gaviota peculiar que vive en Nueva Zelanda sólo podrá emitir el canto destinado a atraer a la hembra si ha oído este canto en el transcurso de los tres primeros meses de su vida, por tanto, mucho antes de su madurez sexual. La analogía pretendida entre la evolución cultural y la evolución genética ha sido frecuentemente criticada, si bien Karl POPPER (1974a) ha estudiado, de manera especial, las evoluciones científica y genética en un contexto común. DAWKINS llega a proponer la existencia de un elemento de replicación similar al gen, e insiste en la idea de una unidad de transmisión cultural, o una unidad de *imitación*; propone el vocablo *meme* (del latín *mimus*, del griego  $\mu\mu\sigma\sigma$ ) que, como los genes, se autopropagan saltando de cerebro en cerebro mediante un proceso que puede denominarse de imitación. La teoría de DAWKINS, expuesta en su obra *The Selfish Gene*, es una de las más atractivas en cuanto a una evolución conjunta genético-cultural.

## b) CONTEXTO BIOQUIMICO DE LA ENFERMEDAD MENTAL

CRICK (1979) señala que ningún estudio científico es de más vital importancia para el hombre que el estudio de su propio cerebro, en el que la química domina el proceso biológico de su funcionalidad (KORNBERG, 1983); química, cuya compleja estructuración en una intrincada red de sistemas bioquímicos, añade una nueva dimensión a la función cerebral (IVERSEN, 1979).

Retomando el hilo conductor de nuestro discurso, la enfermedad mental nos ofrece un campo del máximo interés para el estudio de las bases bioquímicas, o de la patología molecular, de la enfermedad. Un primer abordaje lo representa el estudio metabólico cerebral, siguiendo la línea iniciada por BERGER, en la década de 1920, con el descubrimiento del EEG, investigación fruto del objetivo buscado durante largos años, de poder correlacionar, de manera directa, acontecimientos cerebrales con diferentes índices clínicos de la enfermedad. En la última década, la medición del flujo sanguíneo cerebral, global y regional, junto a la más reciente incorporación de la cuantificación del metabolismo cerebral regional, representan índices de ayuda válidos en la interpretación de posibles alteraciones locales cerebrales en las diferentes enfermedades mentales (INGVAR, 1982); metodologías basadas, fundamentalmente, sobre la tecnología *icónica* ya referida. Podemos resumir que la aplicación de estas técnicas de exploración en psiquiatría, principalmente, en la demencia orgánica y en la esquizofrenia crónica, ha demostrado que la enfermedad mental puede alterar los mapas de distribución de manera específica.

Pero, el hombre necesita por naturaleza conocer -así empieza ARISTOTELES su *Metafísica*-; conocimiento en áreas cada vez más precisas que obligan a la búsqueda de posibles *marcadores biológicos* de, en nuestro caso, la enfermedad mental. Desde un punto de vista *anatómico*, el genoma representa la última frontera franqueada; nivel, por otro lado, ya discutido, y donde podemos citar la aportación actual de la denominada nueva era del mapeo genético humano (RUDDLE, 1981), que ha de complementar a los mapas fenotípicos logrados a nivel citogenético; técnicas, fenotípica y genética, que representan los extremos de un continuo hoy sin resolver (WILLIAMSON, 1981). McKUSICK (1983) señala que cuando exista un mapa genético completo, será posible realizar un *diagnóstico inverso*, desde el gen al fenotipo, incluso en enfermedades polimórficas como la esquizofrenia. No cabe duda que la gramática genética necesaria para la interpretación de los *fenomas* está en la actualidad, en desarrollo (GARCIA-BELLIDO, 1984).

Estudio familiares, en gemelos y en situaciones de adaptación indican, como hemos señalado, que tanto la esquizofrenia (GOTTESMAN y SHIELDS, 1982) como los trastornos afectivos graves (REICH, CLONINGER y col., 1982), exhiben una importante contribución genética a su etiología; contribución que debe traducirse en alguna modificación bioquímica detectable. Tales marcadores biológicos, probables, proporcionarían una posibilidad diagnóstica incuestionable (McGUFFIN, 1984). PENROSE (1971) señaló que las enfermedades psiquiátricas presentan problemas peculiares para el análisis genético, pues sus caracteres no se segregan ni son



reconocidos inequívocamente en diferentes ambientes. Los síndromes, definidos por el conjunto de signos y síntomas clínicos, a los que GOTTESMAN y SHIELDS (1972) denominan exofenotipos, podrían redefinirse a un nivel de complejidad inferior, más manejable, caracterizado por marcadores biológicos o endofenotipos, situados más próximos al condicionante genético inicial, lo que proporcionaría un índice de discriminación más inequívoco que el representado por el nivel clínico. La lista de candidatos potenciales para un endofenotipo de la esquizofrenia o de la psicosis maniaco-depresiva es interminable (NURNBERGER y GERSHON, 1982), y se extiende por el campo de la bioquímica, endocrinología y neurofisiología. La revisión de la literatura existente no muestra sino confusión, contradicción e imposibilidad de contrastación de los resultados. McGUFFIN (1984) señala dos excepciones que, en su opinión, aportan méritos suficientes para poder optar a la categoría pretendida de marcadores, el test de supresión de dexametasona y el estudio de la monoamino oxidasa plaquetaria. El test de supresión ha sido estudiado, fundamentalmente, en trastornos afectivos (CARROLL, 1982), no siendo los resultados tan convincentes en otras situaciones psiquiátricas (COPPEN, ABOU-SALEH y col., 1983; HALLSTROM, SAMUELSSON y col., 1983).

Desde la publicación pionera de MURPHY y WYATT, en 1972, donde indicaban una reducción en los niveles de monoamino oxidasa en las plaquetas de los pacientes esquizofrénicos, el número de trabajos aparecidos sobre el tema presenta un incremento exponencial, que llegó, incluso, a presentar dicho hallazgo como un paradigma bioquímico de alto riesgo (BELMAKER, 1984). Sin embargo, diferentes trabajos que aportan resultados discordantes han relegado a su justo valor el pretendido paradigma (PROPPING, REY y col., 1981), al representar un índice que contribuya al riesgo genético, tanto de una personalidad de tipo esquizoide como de una verdadera esquizofrenia (BARON, LEVITT y col., 1984). La relación entre la baja concentración de monoamino oxidasa (MAO) plaquetaria y la actividad monoaminérgica cerebral no está bien comprendida; aunque la MAO tipo B -la isoenzima presente en las plaquetas- es la forma enzimática presente en el cerebro humano, la actividad enzimática cerebral no parece estar afectada (WYATT y MURPHY, 1975). Existen indicaciones, por otro lado, de una asociación entre la actividad enzimática plaquetaria con funciones centrales aminérgicas, que incluyen correlaciones con la concentración plasmática de prolactina y con la frecuencia del parpadeo (WYATT, POTKIN y col., 1980), parámetros que parecen reflejar la actividad dopaminérgica central. Debe señalarse, por otro lado, que una alteración en la actividad de la MAO cerebral no es un hecho esencial para implicar a dicha enzima en la etiología de la esquizofrenia. Debemos recordar que fenómenos periféricos que afecten de manera indirecta a la función cerebral pueden ser poderosos factores etiológicos en la causa de las enfermedades neuropsiquiátricas; tal es el caso de la relación entre una disminución de fenilalanina hidroxilasa hepática y la fenilcetonuria. En la esquizofrenia podría suceder que una reducción en la actividad de la MAO plaquetaria se asociara con un incremento en los niveles plasmáticos de una sustancia del tipo de la anfetamina, la feniletilamina, que atraviesa la barrera hematoencefálica y provoca una psicosis del tipo de la intoxicación anfetamínica. Por su parte, el papel de los receptores

para DOPamina, así como sus posibles variaciones farmacológicas, en cerebro fue discutido con anterioridad (ver pág. 145).

A pesar del conocimiento preciso de la anatomía de los sistemas dopaminérgicos cerebrales, poco se sabe de su función; sin embargo, el sistema nigroestriado aparece como un sistema primordial en los procesos implicados en la elección de estrategias ante situaciones imprevistas (COOLS, 1980), así como, su alteración funcional, juega un papel importante en diferentes patologías neuropsiquiátricas. Por un lado, se ha señalado, en la esquizofrenia, una marcada asimetría en la concentración de dopamina en las amígdalas cerebrales, lo que apunta problemas de lateralidad ya comentadas (MACKAY, 1984); por otro, las drogas antipsicóticas muestran acciones específicas sobre la electrogénesis de las células dopaminérgicas (BUNNEY, 1984). Todo ello apunta la participación de la dopamina, ya señalada, en la patología neuropsiquiátrica, y donde la problemática de la regulación de los receptores específicos (SNYDER, 1984) incide, de manera directa, en la farmacología de la patología referida.

La norepinefrina, por su parte, distribuida a lo largo de las vías noradrenérgicas, participa en los procesos de aprendizaje, alerta, *stress* y atención selectiva (ROBBINS, 1984); las drogas antiadrenérgicas y bloqueantes de su acción ofrecen, por su parte, posibilidades terapéuticas más agresivas en pacientes en los que los métodos normales de tratamiento han fracasado (JOHNSON, 1984). Norepinefrina y dopamina contribuyen, por tanto, a la reacción de alarma, o situaciones de tensión o de *stress*; situación definida por SELYE (1975) como aquel estado que se manifiesta por un síndrome específico que consiste en una serie de cambios inespecíficos que ocurren dentro de un sistema biológico. Así, el *stress* tiene su propio contexto específico, pero no tiene, en cambio, una causa específica (SELYE, 1974). Clásicamente la reacción de alarma se caracteriza por la participación de ACTH, glucocorticoides y catecolaminas, a las que deben sumarse diferentes péptidos neurotransmisores, así como polipéptidos hipotalámicos (AXELROD y REISINE, 1984), compuestos entre los que destaca la prolactina KELLNER, BUCKMAN y col., 1984), que se relaciona con un comportamiento de hostilidad ante la tensión e, incluso, pudiera participar en el contexto sintomático de algunos trastornos psiquiátricos. Dentro del concepto expresado, el desarrollo supone una situación de tensión permanente, durante el que un contexto hormona especializado dirige la maduración cerebral, siendo responsable de la lateralización cerebral mencionada que es sexualmente dimórfica y presente al nacimiento (ROOS, GLICK y col., 1981). Pero el ambiente hormonal persiste en su acción sobre el cerebro a lo largo de la vida del individuo, siendo imprescindible en los mecanismos de inducción de estabilización selectiva de sinapsas, incidiendo en los procesos de memoria y desarrollo de psicosis (THOMAS y ANI, 1982), procesos en los que los fenómenos de plasticidad estructural son básicos (BOTTJER y ARNOLD, 1984).

El contexto hormonal, hasta ahora presentado, sirve a dos fines. Por un lado ofrece el sustrato biológico de conexión con los propósitos de formalización y modelización. Sirve, por otro lado, como expresión de la proyección biomédica del conocimiento biológico, en el sentir de MUNICIO (1969) y, en ello, dos nuevas conexiones: la posibilidad de retomar el concepto de evolución cerebral e implicaciones de las menta-

lidades primitivas en el desarrollo de la enfermedad mental, y la problemática estructural de los procesos de aprendizaje y memoria, ambos implicados en la patología mental.

Un hecho aceptado es que los impulsos nerviosos son transferidos desde una neurona a otra o a una célula efectora, mediante neurotransmisores químicos liberados en las sinapsas neuronales, habiéndose implicado a la práctica totalidad de ellos, de una u otra manera, en el sustrato etiopatogénico y fisiopatológico de las enfermedades mentales; panorama revisado, recientemente, por BERGER (1981). La regulación del proceso de liberación de neurotransmisores estuvo durante largo tiempo bajo el dominio de la llamada ley de DALE, que acepta que cada neurona produce y libera un único neurotransmisor (ECCLES, 1957). Sin embargo, es un hecho conocido la coexistencia de diferentes péptidos y aminas en diversas poblaciones celulares, tanto en el sistema gastrointestinal (LARSSON, 1980), como en el sistema nervioso, central y periférico (HOKFELT, JOHANSSON y col., 1980). El que los péptidos señalados se comporten como neurotransmisores (SNYDER, 1980), resalta la atención sobre su presencia tanto en el cerebro como en el sistema gastrointestinal (PEARSE, 1976), así como sobre su origen común y establecimiento en una serie de familias y grupos de compuestos (BLUNDELL y HUMBEL, 1980; PEARSE, PLAK y col., 1977), todo ello bajo el pretendido concepto unificador de PEARSE (1968, 1969, 1976) del *sistema APUD* sometido, en la actualidad, a una revisión (LARSSON, 1980a).

La coexistencia de dos transmisores en una misma neurona plantea problemas de comprensión funcional, máxime cuando la coexistencia no sigue un patrón o aleatorio, sino que parece existir una ordenación preestablecida (COSTA y TRABUCCHI, 1981). No todas las neuronas que contienen un neurotransmisor clásico (von EULER, ROSELL y col., 1966) contienen el mismo péptido y viceversa (HOKFELT, JOHANSSON y col., 1980). De las diferentes hipótesis sugeridas, la más probable es aquella que admite que cada tipo neuronal, definido por el neurotransmisor clásico que contiene, se subdivide en grupos caracterizados por el péptido presente. Se han indicado, desde este punto de vista, cuatro tipos de neuronas, en las que la combinación de los transmisores que contienen presentan un significado funcional diferente. Las neuronas colinérgicas que contienen polipéptido intestinal vasoactivo, actúan sobre dos receptores diferentes y de manera independiente; en aquellas que contienen acetilcolina y sustancia P, ambos neurotransmisores actúan, competitivamente, sobre el mismo receptor; cuando coexisten 5-hidroxitriptamina y sustancia P, ambas señales presentan un efecto cooperativo positivo sobre el mismo receptor, y por último, en las neuronas dopaminérgicas que contienen colecistoquinina, este último transmisor bloquea la acción de la dopamina sobre el receptor dopaminérgico. Este último ejemplo tiene, en nuestro caso, un particular interés. La subpoblación neuronal dopaminérgica que presenta colecistoquinina se localiza en la sustancia negra y en el área tegmentaria ventral, zonas con proyección fundamental en las áreas límbicas cerebrales (COSTA y TRABUCCHI, 1981); por otro lado, un sistema dopaminérgico, igualmente inmunorreactivo para la colecistoquinina, e independiente del anterior, se distribuye en el sistema olfatorio. Estos dos sistemas, olfatorio y límbico, vimos representaban a los cerebros primitivos en el contexto triunitario del cerebro humano. La presencia de un péptido en una población de neuronas dopaminérgicas proporciona un nuevo campo en el estudio del papel funcional de dicho sistema. En

particular, los sistemas dopaminérgicos mesolímbicos se asocian, como ha quedado señalado, con funciones mentales superiores y, por extensión, las alteraciones de tal sistemas representan uno de los componentes en la patogénesis de la esquizofrenia. El péptido (colecistoquinina) puede, por tanto, implicarse en la patogénesis de la enfermedad (HOKFELT, JOHANSSON y col., 1980), pudiendo sugerirse que una alteración en la relación de la liberación de ambos transmisores pudiera suprimir el mecanismo de regulación de la liberación de la dopamina vía de la presencia de autorreceptores para el péptido, lo que originaría una hiperactividad del sistema dopaminérgico (MATTHYSEE y KETY, 1975). De igual modo, la coexistencia de transmisores plantea cuestiones respecto a las terapéuticas de sustitución que predominan en el tratamiento de las diferentes alteraciones de la enfermedad neuropsiquiátrica, y donde la enfermedad de PARKINSON es el mejor ejemplo. En esta la administración del precursor de dopamina es el tratamiento estandarizado pero, al ser una enfermedad degenerativa, son ambos transmisores los afectados, por lo que la terapéutica debería tener presente así mismo la sustitución del péptido alterado. Este argumento no es válido, por supuesto, en la esquizofrenia, donde el péptido actúa sobre receptores presinápticos. La esquizofrenia se trata, de manera rutinaria, con neurolépticos, presumiendo que el beneficio clínico logrado se debe a un bloqueo de los receptores específicos; pero, en este caso, que puede generalizarse por supuesto, aparece una serie de efectos secundarios derivados de una *patología de receptores* secundaria a su modulación farmacológica (POLLET y LEVEY, 1980). La administración de drogas del tipo del péptido implicado, podría lograr una regulación fisiológica del trastorno primario (HOKFELT, JOHANSON y col., 1980); y dentro del contexto indicado de una patología específica a nivel del receptor (DE MEYTS y ROUSSEAU, 1980; KAPLAN, 1981; RUGGERE y POSNER, 1982).

La segunda conexión propuesta del contexto hormonal cerebral lo representa su participación en los procesos de aprendizaje y memoria, fundamentalmente basados sobre un péptido hipotalámico, la vasopresina. El papel de este neurotransmisor con actividad hormonal quedó demostrado en los estudios realizados sobre la dificultad de aprendizaje en la rata *Brattleboro*, modelo de un déficit específico de vasopresina (SOKOL y VALTIN, 1982).

El fenómeno macroscópico referido como memoria consiste en una serie de acontecimientos microscópicos que se han intentado identificar con cambios moleculares que ocurren en estadios diferentes (KATCHALSKY y NEUMAN, 1973). El paso final del proceso global es un acontecimiento de biosíntesis; la actinomicina D, bloqueante específico de la transcripción no tiene, sin embargo, efecto sobre la fijación de la memoria en el animal de experimentación, mientras que la puromicina, un bloqueante específico de la traducción, es un inhibidor de la memoria (COHEN y BARONDES, 1966; AGRANOFF, 1969). GALZIGNA (1980) propone que la memoria implica un proceso de registro realizado por el RNA neuronal, que es físicamente modificado en los primeros estadios del proceso; cambio físico que puede ser influido por una serie de moléculas capaces de interaccionar con la referida macromolécula, a la vez que parecen existir interacciones con la maquinaria sináptica (ROBERTS y FLEXNER, 1969). La plasticidad conformacional de la molécula de RNA sugiere que tales cambios puede seguir, u ocurrir simultáneamente, con el cambio físico dado que tales acontecimientos son fenómenos

no en equilibrio que exhiben histéresis. El resultado principal de la actividad neuronal es la creación de un campo eléctrico concomitante con el impulso nervioso, y tal campo, presente en la membrana neuronal, pudiera asociarse con transiciones estructurales no en equilibrio de los componentes de la membrana. Un cambio en el potencial de membrana, tal como el que puede registrarse durante el paso de un impulso, crea un campo eléctrico estático comparable al que se utiliza para inducir cambios conformacionales en polinucleótidos sintéticos. Si se considera el sistema neurona-glia y se acepta, básicamente, el modelo de HYDEN (1967), pudiera suponerse que la iniciación o la desrepresión de la síntesis de proteínas neuronales sería realizada por RNA glial. Diferentes experiencias indican que la capacidad de memoria del RNA es inversamente proporcional a su peso molecular y a la rigidez de su estructura, a la vez que sugieren la existencia de dos pasos, al menos, en el modelo fenomenológico que acepta una translocación de RNA a través de la membrana neuronal.

Los biopolímeros existen en estados dinámicos que implican transiciones conformacionales entre diferentes niveles de energía. Los cambios conformacionales derivados de la interacción entre el NRA y un campo eléctrico consisten en una disminución transitoria y reversible en el orden estructural, y dado que la capacidad para codificar secuencias polipeptídicas es una función inversa de la cuantía del orden estructural de los polinucleótidos (SZER y OCHOA, 1964), puede aceptarse que la secuencia de acontecimientos desencadenado por el cambio en el campo eléctrico sináptico, resulta en un acontecimiento sintético. Por otro lado el proceso implica un incremento en la conectividad sináptica, lo que implica una multitud de reacciones químicas intracelulares, a la vez de una reorganización de la síntesis macromolecular dependiente del control genético y sujeta a influencias ambientales complejas. Este modelo de conectividad progresiva y cambiante puede representar diferentes fenómenos caracterizados por diferentes grados de cooperatividad (GALZIGNA, 1980) (ver modelos físicos, paág. 000).

Experiencias recientes (KANDEL y SCHWARTZ, 1982) señalan una concatenación de acontecimientos. La neurona procesa y transmite información en la forma de señales eléctricas, siendo la excitabilidad dependiente de la presencia de canales iónicos sensibles a cambios de voltaje en la membrana plasmática neuronal y conformados por glicoproteínas (CATTERALL, 1984). El proceso de aprendizaje y de memoria a corto plazo, estudiado sobre moluscos, no requiere un proceso de síntesis de proteína, sino cambios en la concentración de alguna pequeña molécula, tal como cAMP, secundaria a una liberación previa de un transmisor (serotonina) inducida por la apertura de canales de sodio (glicoproteínas) provocada por el impulso nervioso. Serotonina y cAMP provocan un incremento en la entrada de  $Ca^{2+}$  que, a su vez, regula canales para  $K^+$  cerrados, previamente, por el neurotransmisor. Un incremento mantenido de las concentraciones de cAMP parece ser el mecanismo básico del proceso inicial del mecanismo de aprendizaje y memoria a corto plazo (KANDEL y SCHWARTZ, 1982). Por su parte, el influjo de  $Ca^{2+}$  incrementa, de manera rápida e irreversible, el número de receptores para glutamato (un posible neurotransmisor) a nivel de las membranas sinápticas. El mecanismo sugerido para explicar este hecho admite una activación de una proteinasa (calpaina) que degrada a la proteína fodrina (una proteína del tipo de la espectrina), lo que permite la exposición de receptores previamente escondidos en la matriz de la

membrana neuronal (LYNCH y BAUDRY, 1984). El mecanismo propuesto se muestra operativo a nivel de estructuras telencefálicas. Dentro del contexto cooperativo mencionado, el influjo de  $Ca^{2+}$  y el incremento de cAMP podría provocar cambios al nivel pretendido del RNA antes mencionado, responsable de un incremento de la síntesis de proteínas específicas de memoria, entre las que la denominada proteína S-100, localizada en la membrana sináptica, sería el representante identificado (HYDEN, 1978). El modelo se completa, al menos parcialmente, con la participación de diferentes péptidos cerebrales, de los que la vasopresina muestra un papel importante en el proceso de aprendizaje, memoria y comportamiento (GREIDANUS, 1982), si bien el mecanismo de participación se desconoce. Pudiera sugerirse que la vasopresina representara un factor neurotrófico específico, a modo de un factor de crecimiento.

Ya, terminando la panorámica pretendida alrededor de nuestro cerebro, nos referiremos a uno de los temas de gran repercusión actual, la participación de los denominados opiáceos endógenos en la enfermedad mental y su posible papel en la regulación de la respuesta inmunológica. Respecto a la primera interacción, tanto un exceso como una disminución en la actividad de endorfinas han sido implicados en la patogenia de la enfermedad esquizofrénica, existiendo experiencias que apoyan ambas hipótesis (BERGER, 1981). El neuropéptido (des-Tyr<sup>1</sup>)- $\gamma$ -endorfina, presente en situaciones de normalidad en el líquido cefalorraquídeo humano, carece de actividad opiácea de cualquier tipo, pero presenta, en cambio, una actividad antipsicótica parecida a la de los neurólépticos, de los que se diferencia por carecer de efectos secundarios locomotores o sedativos (MANCHANDA y HIRSCH, 1982). Se ha sugerido que en la esquizofrenia la  $\beta$ -endorfina no puede convertirse en el metabolito indicado que, en condiciones normales, funcionaría como un modulador central. De todos modos, el papel de los diferentes péptidos cerebrales en la patogenia de la enfermedad mental es un capítulo abierto al debate (KRIEGER, 1983). La  $\beta$ -endorfina, por otro lado, induce un incremento en los niveles de prolactina en plasma, hormona que participa en la reacción de alarma, tal como indicamos; de igual modo, diferentes tipos de estímulos que inducen la mencionada reacción provocan un incremento en la liberación de endorfinas (GUILLEMIN, VARGO y col., 1977; ROSSIER, FRENCH y col., 1977) junto a la de ACTH.

Un estudio prospectivo realizado en esposos de pacientes a las que se intervino quirúrgicamente por padecer un cáncer de mama, mostró una supresión de la estimulación linfocítica durante los dos meses siguientes a la muerte de la paciente (SCHLEIFER, KELLER y col., 1983). Resultados similares se han obtenido en animales sometidos a diferentes tipos de *stress* (LAUDENSLAGER, RYAN y col., 1983). Podría hipotetizarse que la incidencia de tensores es crítica en el control de la función inmunológica (RILEY, 1981), sugiriéndose que el incremento en las concentraciones de glucocorticoides adrenales, secundaria a la liberación de ACTH, actuarían sobre el timo y linfocitos timodependientes que representan el principal sistema de defensa frente a neoplasias y otras patologías, lo que explicaría la exacerbación de diferentes situaciones ante condiciones de *stress*, agudo o crónico (RABKIN y STRUENING, 1976). Todo ello apoya la idea de una conexión funcional entre el sistema nervioso y el sistema inmune, lo que está promocionando una nueva especialidad conocida como psicoimmunología (MADDOX, 1984).

Junto a la hipótesis que implicaba al ACTH como mediador de la interacción, CHANG (1984) señala el posible papel de los péptidos opioides, sobre la base, en parte, del incremento en su liberación que sigue a diferentes estímulos, tal como se indicó. Por un lado se ha demostrado la presencia de encefalina en la médula suprarrenal, péptido liberado junto con la epinefrina tras el estímulo simpaticoadrenérgico, si bien se desconoce el destino de las encefalinas circulantes. Por otro lado, se ha señalado la presencia de sitios de acoplamiento para la  $\beta$ -endorfina, si bien no son verdaderos receptores para opiáceos. Existen indicadores de que las endorfinas incrementan la respuesta proliferativa de linfocitos T. Los resultados son, sin embargo, contradictorios en ocasiones. Las situaciones de *stress* se compaginan, por otro lado, con la supresión de la actividad citotóxica de linfocitos NK. Este efecto puede bloquearse mediante la administración de antagonistas de opiáceos, resultados que apuntan al hecho de que sistemas opioides endógenos pueden intervenir en la regulación fisiológica (supresión) de las células NK, si bien tal efecto puede realizarse de manera indirecta vía hipotálamo-hipofisaria (CHANG, 1984). Otra conexión posible entre el sistema de péptidos opioides y el sistema inmune, deriva de la observación de que tanto ACTH como compuestos del tipo de la  $\gamma$ -endorfina se producen, junto con interferon, por linfocitos humanos tras la infección con determinados virus, sugiriéndose que dicho interferon ( $\text{hIFN-}\alpha$ ) conlleva, implícitamente, las actividades ACTH y tipo endorfina. Por último, en el contexto de la pretendida psicoinmunología, BLALOCK (1984) indica que la interacción entre ambos sistemas debe ser recíproca, de tal modo que hormonas peptídicas y linfoquinas presenten acciones compartidas.

Las neurociencias aparecen, de este modo, como una disciplina integradora de la máxima actualidad (ABELSON y BUTZ, 1984; BULLOCK, 1984). El cerebro, como hemos visto, es el órgano que desarrolla mayor complejidad que el resto del organismo en su conjunto. El cerebro embrionario presenta muchos más sistemas neuronales que los que serán utilizados en el adulto, alcanzándose la madurez cerebral mediante un proceso de reorganización de la red neuronal sobre la base de la plasticidad sináptica, proceso dependiente, en una parte muy importante, de la influencia ambiental mediada a través de señales que inciden en el procesamiento de la información genética, contexto en el que presentan un protagonismo especial los denominados factores de crecimiento nervioso y la población de células gliales.

Las técnicas de ingeniería genética han influido, también, en el desarrollo de la neurobiología. Una gran parte de los neurotransmisores cerebrales son péptidos, formados a partir de grandes moléculas proteicas precursoras. Las técnicas de clonaje genético han revelado las secuencias de diferentes precursores, a menudo con sorprendentes resultados. Con frecuencia, en toda la escala evolutiva, una única proteína contiene una serie de hormonas independientes que trabajan de manera cooperativa para orquestar los comportamientos complejos implicados en la emergencia de estructuras y funciones complejas. Técnicas de ingeniería genética que han tenido dos aplicaciones especialmente afortunadas; por un lado, la aplicación a la neuroendocrinología, y, por otro, su aplicación clínica, en especial en la localización de marcadores genéticos relacionados con diferentes enfermedades neurológicas de base genética, tal como la enfermedad de HUNTINGTON.

Todo el procesamiento de la información cerebral implica neuronas que se comunican unas con otras a través de sinápsis, por lo que el estudio de la transmisión sináptica es un hecho central a toda la neurobiología y donde los neurotransmisores aparecen como protagonistas. Los estudios más completos corresponden al receptor para acetilcolina, del que se conoce, en la actualidad, la estructura primaria de las cinco subunidades que lo conforman, a la vez que se han desarrollado modelos que muestran como tales subunidades se estructuran tridimensionalmente para proporcionar el sitio de reconocimiento para el transmisor y como se relacionan con los canales iónicos asociados. En este contexto los sistemas de regulación han merecido una atención especial; la identificación de los nucleótidos cíclicos, en su papel de segundos mensajeros, representó la comprensión de los acontecimientos iniciales que siguen a la interacción entre el neurotransmisor y el receptor. La fosforilación de proteínas representa otro sistema regulador universal; proceso regulado, al menos en parte, por cAMP y mediado por quinasas. Por ejemplo, cuando la dopamina interactúa con uno de los subtipos de receptores para dopamina (receptor D1), se inicia la fosforilación de una proteína denominada DARPP-32, proteína que estudios inmunohistoquímicos localizan, exclusivamente, en neuronas que reciben señales de tipo dopaminérgico. Un sistema de control, igualmente importante, regula del ciclo metabólico de fosfolípidos de inositol, en especial del difosfato de fosfatidilinositol que, a través de la modulación de los niveles de  $Ca^{2+}$  intracelular, aparece como uno de los sistemas más importantes en la traducción de señales en la compleja red neuronal.

Recientemente se han desarrollado las herramientas que han permitido caracterizar enzimas relacionadas con los neurotransmisores, neuropéptidos contenidos, como señalamos, en grandes moléculas precursoras, donde se presentan flanqueados por pares de aminoácidos básicos. La biosíntesis de estos transmisores sinápticos implican dos pasos enzimáticos; el primero, realizado por una enzima del tipo de la tripsina y, seguidamente, por una actividad enzimática del tipo de la carboxipeptidasa-B; proceso que representa un mecanismo similar al seguido en la biosíntesis de insulina a partir de la molécula de proinsulina. Mediante la utilización de un potente inhibidor de las actividades enzimáticas del tipo de la carboxipeptidasa-B (ácido guanidinoetilmercapto succínico, GEMSA), se ha podido precisar que la encefalina convertasa se localiza en sistemas neuronales específicos. Estos estudios autorradiográficos se complementan con la utilización de anticuerpos monoclonales marcados para la obtención de imágenes mediante tomografía computarizada de emisión, para completar una anatomía bioquímica funcional del cerebro, con las mayores posibilidades de proyección clínica.

Si existen enzimas específicas para la formación de encefalinas, es lógico presumir que existan enzimas selectivas similares para la síntesis de otros péptidos neurotransmisores. Compuestos más lipofílicos, con las características de especificidad del GEMSA en cuanto a la inhibición de la biosíntesis de la encefalina, podrían presentar valor terapéutico. Numerosos agentes farmacológicos útiles en el tratamiento de la depresión, ansiedad o esquizofrenia, actúan a través de su incidencia sobre tres o cuatro neurotransmisores, del tipo de las aminas biogénicas clásicas o de los aminoácidos neurotransmisores. Por su parte, la existencia de enzimas formadoras de neuropéptidos específicos



pueden ofrecer un campo prometedor para un nuevo enfoque de la farmacología de las enfermedades neuropsiquiátricas.

\* \* \*

La discusión, fundamentada sobre un trípode conceptual y metodológico lo exacto, lo físico y lo natural ha buscado una *proyección* médica de las ciencias (MUNICIO, 1969) en un intento de comprender los acontecimientos, objetivos y subjetivos, que la caracterizan. La conclusión entronca con el punto de partida que, utilizando el planteamiento de SCHRÖDINGER (1944), podemos resumir en un *¿qué es la medicina?* La proyección reclamada, tras un ir y venir, desde lo formal a lo natural (PALACIOS, 1947) y desde lo natural a lo formal (DURAN, 1975), nos encamina hacia una *aristomedicina*, en el sentir de la aristobiología de MUNICIO (1980), que pretendemos nos saque de la duda, metodológica y epistemológica, de la medicina en cuanto *medicina científica*, no en cuanto una *ciencia médica*; pero lejos de un reduccionismo cualitativo, sino sobre la base de una síntesis conceptual reflejada en el método de GOETHE.

Comenzamos el discurso con el convencimiento de que la medicina es una teoría práctica de la realidad humana. Añadimos, ahora, que la medicina es, además, una encrucijada de aplicación y comprobación de conocimiento, de acuerdo con el anarquismo epistemológico de FEYERABEND (1975) y contrario, por tanto, al sentido de especialización como finalidad.

Pero que este intento de integración multidisciplinar del conocimiento no desemboque, por falta de confianza o por los tensores externos, en el sentir del *Alastor* de SHELLEY "...partió en busca de extrañas verdades en tierras sin descubrir".

Gracias, muchas gracias.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ABEL, F. (1979) *Eutanasia y Distanasia*. Labor Hospitalaria (Barcelona) 11, 46.
- ABELSON, P. H., BUTZ, E. (eds.) (1984) *Neurosciences Science* 225, n° 4668.
- ABRAGAM, A. (1961) *The Principles of Nuclear Magnetization*. Oxford Univ. Press. Oxford, England.
- ABRAHAM, R. H. (1983a) *Dynamics, a visual introduction*. En F. E. Yates (ed.); *Self-Organizing Systems*. Plenum. New York.
- ABRAHAM, R. H. (1983b) *Dynamical models for physiology*. Am. J. Physiol. 245, R 467.
- ABRAHAM, R. H. (1984) *Categories of dynamical models*. En T. M. Rassias (ed.) *Differential Topology; Global Analysis*, Dekker, New York.
- ABRAHAM, R. H., SHAW, C. (1982) *Dynamics, the Geometry of Behaviour*. Santa Cruz, CA: Aerial; part. 1, 2.
- ABRAM, M. B; WOLF, S. M. (1984) *Public involment in medical ethics. A model for government action*. New Eng. J. Med. 10, 637.
- ACKERMAN, J. H., GROVE, T. H., WONG, G. G., GADIAN, D. G., RADDA, G. K. (1980) *Mapping of metabolites in whole animals by 31P NMR using surface coils*. Nature 283, 167.
- ADEY, W. R. (1972) *Organization of brain tissue: is the brain a noisy processor?* Int. J. Neurosci. 3, 271.
- ADEY, W. R. (1980) *Frequency and power windowing in tissue interactions with weak electromagnetic fields*. Proc. IEEE. 68, 119.
- ADEY, W. R. (1981a) *Tissue interactions with nonionizing electromagnetic fields*. Physiol. Rev. 61, 435.
- ADEY, W. R. (1981b) *Ionic equilibrium phenomena in tissue interactions with electromagnetic fields*. En K. H. Illinger (ed.), *Effects of Nonionizing Radiation*. Am. Chem. Soc., Washington, D. C. Cap. 16, 271.
- ADEY, W. R., WALTER, D. O. (1963) *Application of phase detection and averaging techniques in computer analysis of EEG records in the cat*. Exp. Neurol. 7, 186.

- ADOLPH, E. F. (1979) *Look at physiological integration*. Am. J. Physiol. 237, R 255.
- AGAR, W. E. (1951) *A Contribution to the Theory of the Living Story*. Melbourne University Press, Melbourne. 2nd. ed.
- AGASSI, J. (1976) *Causality and Medicine*. J. Med. Phil. 1, 301.
- AGRANOFF, B. W. (1968) *Macromolecules and brain function*. Progr. Molec. Subcell. Biol. 1, 203.
- AIKINS, J. S., KUNZ, J. C., SHORTLIFFE, E. H., FALLAT, R. J. (1983) *PUFF: An expert system for interpretation of pulmonary function data*. Comput. Biomed. Res. 16, 199.
- AINSWORTH, M. D. (1969) *Object relations, dependency and attachment: A theoretical review of the mother-infant relationship*. Child Devel., 40, 969.
- AINSWORTH, M. D., BEHAR, M. C., WATER, E., WALL, S. (1978) *Patterns of Attachment*. Lawrence Erlbaum Associates, Hilldale, N. J.
- AINSWORTH, M. D., BELL, S. M., (1973) *Mother-infant interaction and the growth of competence*. En CONNOLLY, K. J., RUNER, J. S. The Growth of Competence, pg. 97.
- AKELAITIS, A. J. (1943) *Studies on the corpus callosum. VII Study of language functions (tactile and visual lexia and graphia) unilaterally following section of corpus callosum*. J. Neuropath. Exper. Neurol. 2, 226.
- AKITT, J. W. (1972) *NMR and Chemistry*. Chapman and Hall, London. pg. 17.
- ALDENHOFF, J. B., LUX, H. D. (1982) *Effect of lithium on calcium-dependent membrane properties*. En EMRICH, H. M., ALDENHOFF, J. B., LUX, H. D; Mechanisms in the Action of Lithium. Princeton, NJ: Excerpta Medica, pg. 50.
- ALEXANDER, R. D. (1974) *The evolution of social behavior*. Ecol. Syst. 5, 325.
- ALEXANDER, R. D. (1975) *The search for a general theory of behaviour*. Behav. Sci. 20, 77.
- ALEXANDER, R. D. (1980) *Darwinism and Human Affairs*. Seattle, University of Washington.
- ALEXANDROFF, P. (1960) *Elementary Concepts of Topology*. Dover, New York.
- ALFIDI, R. J., HAAGA, J. R., EL YOUSEF, S. J. (1982) *Preliminary experimental results in humans and animals with a superconducting, whole-body, nuclear magnetic resonance scanner*. Radiology 143, 175.
- ALGER, J. R., HULMAN, R. G. (1984) *Metabolic applications of high-resolution <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy*. Br. Med. Bull. 40, 160.
- ALGER, J. R., SILLERUD, L. O., BEHAR, K. L. (1981) *In vivo carbon-13 nuclear magnetic resonance studies of mammals*. Science. 214, 660.
- ALPERT, M., MARTZ, (1977) *Cognitive views of schizophrenia in light of recent studies of brain asymmetry*. En SHAGASS, C., GERSHON, S., FRIEDHOFF, A. (eds.), Psychopathology and Brain Dysfunction. Raven Press, New York.
- ALPERT, M., RUBENSTEIN, H., KESSELMAN, M. (1976) *Asymmetry of information processing in hallucinators and nonhallucinators*. J. Nerv. Ment. Dis. 162, 258.
- ALVAREZ, R. E. MACOVSKI, A. (1976) *Energy-selective reconstructions in X-ray computerized tomography*. Phys. Med. Biol. 21, 733.
- ALLAND, A. (1967) *Evolution and Human Behavior*. Natural History. Press, Garden city, N. J.

- ANDERSON, A. G., GARWIN, R. L., HAHN, J. W., HORTON, J. W., UCKER, G. L., WALKER, R. M. (1955) *Spin echo serial storage memory*. J. Appl. Phys. 26, 1324.
- ANDERSON, P. W. (1972) *More is different*. Science. 177, 393.
- ANDREW, E. R. (1955) *Nuclear Magnetic Resonance*. University Press, Cambridge.
- ANDREW, E. R. (1980) *N.m.r. Imaging of intact biological system*. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 289, 471.
- ANDREW, E. R. (1983) *N.m.r. Imaging*. Acc. ChemRes. 16, 114.
- ANDREW, E. R., BOTTOMLEY, P. A., HINSHAW, W. S., HOLLAND, G. N., MOORE, W. S., SIMARAJ, C. (1977) *N.m.r. Images by the multiple sensitive point method application to larger biological systems*. Phys. Med. Biol. 22, 971.
- ANDREW, E. R., FINNEY, A., MANSFIELD, P. (1970) *Information storage by NMR*. Royal Radar Establishment Res. Report PD/24/026/AT.
- APPEL, S. H. (1979) *Membrane defects in Huntington's disease*. Adv. Neurol. 23, 387.
- ARACIL, J. (1983) *Introducción a la Dinámica de Sistemas*. Alianza Universidad Textos, Madrid.
- ARBIB, M. A. (1964) *Brains, Machines and Mathematics*. McGraw-Hill, New York.
- ARGOS, P. (1983) *A possible nucleotide-binding domain in the tertiary fold of phosphoribosyltransferases*. J. Biol. Chem. 258, 6450.
- ARGYLE, M. (1972) *Non-verbal communication in human social interaction*. En Hinde, R. A., Ed., *Non-verbal Communication*, pg. 243 Cambridge University Press, Cambridge, England.
- ARGYRIS, C. (1965) *Explorations in interpersonal competence-I*. J. Appl. Behav. Sci., 1, 58.
- ARIS, R. (1962) *Vectors, tensors, and the basic equations of fluid mechanics*. Prentice Hall, New Jersey.
- ARNOLD, J. T., DHARMATTI, S. S., PACKARD, M. E. (1951) *Chemical effects on nuclear induction signals from organic compounds*. J. Chem. Phys. 19, 507.
- ARNOLD, D. L., MATTHEWS, P. M., RADDA, G. K. (1983) *Application of 31P NMR by assesment of mitochondrial function in human skeletal muscle*. J. Mag. Res. Med. 7-9.
- ATKINS, P. W. (1976) *Magnetic fields effects*. Chem. Brit. 12, 214.
- AUSUBEL, D. P. (1961) *Personality disorders is disease*. American Psychologist. 16, 69.
- AVERY, O. T., MAC LEOD, C. M., MC CARTY, M. (1944) *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, 137.
- ASELROD, J., REISINE, T. D. (1984) *Stress hormones: their interaction and regulation*. Science. 224, 452.
- BADDELEY, A. (1984) *The fractionation of human memory*. Psychol. Med. 14, 259.
- BAERENDS, G. P. (1970) *A model of the functional organization of incubation behaviour*. Behaviour, (Suppl XVII), 266.
- BAERENDS, G. P. (1976) *On drive and instinct, and the functional organization of behaviour*. Progress in Brain Research. 45, 427.
- BAILEY, I. A. GADIAN, D. G., MATTHEWS, P. M., RADDA, G. K. SEELY, P. J. (1981) *Studies of metabolism in the isolated perfused rat heart using 13C NMR*. FEBS Lett. 123, 315.

- BAILEY, N. T. J., SENDOV, B., TSANEV, R. (eds.) (1974) *Mathematical models in Biology and Medicine*. American Elsevier Pub. Co. New York.
- BAKAN, P. (1978) *Dreaming, REM sleep, and the right hemisphere: A theoretical integration*. J. Altered States Conscious. 3, 285.
- BAKAN, P., DIBB, G., REED, P. (1973) *Handedness and birth stress*. Neuropsychologia. 11, 363.
- BAKKER, D. J. (1970) *Asymetry with monaural stimulation: Relations to lateral dominance and lateral awareness*. Neuropsychologia. 8, 103.
- BALABAN, R. S. (1984) *The application of nuclear magnetic resonance to the study of cellular physiology*. Am. J. Physiol. 246, C10.
- BALIS, M. E. (1969) *Aspects of purine metabolism*. Fed. Proc. 27, 1067.
- BARBER, B. (1976) *The ethics of experimentation with human subjects*. Scient. Amer. 234, 25.
- BARBER, B; LALLY, J. L; MAKARUSHKA, J. L; SULLIVAN, D. (1973) *Research on Human Subjects. Problems of social control in medical experimentation*. Russell Sage Foundation, New York.
- BARKOW, J. H. (1975) *Prestige and Culture: A biosocial interpretation*. Curr. Anthropol. 16, 553.
- BARNES, F. S. (1972) *Laser Theory*. IEEE Press, New York.
- BARNETT, G. O. (1982) *The computers and clinical judgement (editorial)*. New Eng. J. Med. 307, 493.
- BARNOON, S. WOLFE, H. (1972) *Measuring the effectiveness of medical decisions*. Charles C. Thomas. Springfield, Ill.
- BARON, J. C., BOUSSER, M. G., COMAR, D., SOUSSALINE, F., CASTAIGNE, P. (1981) *Noninvasive tomographic study of cerebral blood flow and oxygen metabolism in vivo*. Eur. Neurol. 20, 273.
- BARON, J. C., STEINLING, M., TANAKA, T., CAVALHEIRO, E., SOUSSALINE, F., COLLARD, P. (1981) *Quantitative measurement of CBF, oxygen extraction fraction (OEF) and CMRO2 with the 150 continous inhalation technique and positron emission tomography (PET): experimental evidence and normal values in man*. J. Cerebr. Blood Flow Metabol. 1 (suppl. 1), S5-S6.
- BARON, M., LEVITT, M., GRUEN, R., KANE, J., ASNIS, L. (1984) *Platelet monoamine oxidase activity and genetic vulnerability to schizophrenia*. Am. J. Psychiat. 141, 7.
- BARR, A. FEIGENBAUM, E. A. (1982) *Handbook of Artificial Intelligence*. Willian Kaufman Inc. Los Altos, CA. vols. 1 y 2.
- BARRETT, H. H., GORDON, S. K., HERZSHEL, R. (1979) *Statistical limitations in transaxial tomography*. Comput. Biol. Med. 6, 307.
- BARUT, A. (1967) *The Theory of the Scattering Matrix*. Macmillan, New York.
- BASAR, E. (1972) *Remarks on mathematical signal processing by the brain during rhythmic neurophysiological stimulation*. Int. J. Neurosci. 4, 71.
- BASAR, E. (1976) *Biophysical and Physiological Systems Analysis*. Addison-Wesley. Reading, MA.
- BASAR, E. (1980) *EEG-Brain Dynamics: Relation Between EEG and Brain Evoked Potentials*. Elsevier/North-Holland. Amsterdam.
- BASAR, E. (1983) *Toward a physical approach to integrative physiology. I. Brain dynamics and physical causality*. Am. J. Physiol 245, R510.

- BASAR, E., DEMIR, R., DURUSAN, R. UNGAN, P. (1977) *Synchrony and coupling between simultaneously recorded brain potentials*. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 43, 500.
- BASAR, E., DEMIR, N., GONDER, A. UNGAN, P. (1979) *Combined dynamic of EEG and evoked potentials. I. Studies of simultaneously recorded EEG-EPrograms in the auditory pathway, reticular formation and hippocampus of the cat brain during the waking stage*. Biol. Cybern. 34, 21.
- BASAR, E., DURUSAN, R., GONDER, A. UNGAN, P. (1979) *Combined dynamic of EEG and evoked potentials. II. Studies of simultaneously recorded EEG-EPrograms in the auditory pathway, reticular formation and hippocampus of the cat brain during sleep*. Biol. Cybern. 34, 21.
- BASAR, E., GONDER, A., OZESMI, C., UNGAN, P., (1975a) *Dynamics of brain rhythmic and evoked potentials. I. Some computational methods for the analysis of electrical signals from the brain*. Biol. Cybern. 20, 137.
- BASAR, E., GONDER, A., OZESMI, C. UNGAN, P. (1975b) *Dynamics of brain rhythmic and evoked potentials. II. Studies in the auditory pathway, reticular formation and hippocampus during the waking stage*. Biol. Cybern. 20, 145.
- BASAR, E., GONDER, A., OZESMI, C., UNGAN, P. (1975c) *Dynamics of brain rhythmic and evoked potentials. III. Studies in the auditory pathway, reticular formation and hippocampus during sleep*. Biol. Cybern. 20, 161.
- BASAR, E., GONDER, A., RONA, M., UNGAN, P. (1976) *Resonance phenomena in the electrical activity of the brain*. Cybern. Syst. Res., 3rd. Eur. Meet., Viena.
- BASAR, E., GONDER. UNGAN, P. (1976a) *Important relation between EEG and brain evoked potentials. I. Resonance phenomena in subdural structures of cat brain. structures of cat brain*. Biol. Cybern. 25, 27.
- BASAR, E., GONDER, A., UNGAN, P. (1976b) *Important relation between EEG and brain evoked potentials. II. A system analysis of electrical signal from the human brain*. Biol. Cybern. 25, 41.
- BASAR, E., WEISS, C. (1981) *Vasculature and Circulation*. Elsevier/North-Holland, Amsterdam.
- BASSER, L. S. (1962) *Hemiplegia of early onset and the faculty of speech with special reference to the effects of hemispherectomy*. Brain. 85, 427.
- BATES, H. T., GARDEN, K. L., PETERS, T. M. (1983) *Overview of computerized tomography with emphasis on future developments*. Proc. IEEE 71, 356.
- BATTISTA, J. J., BRONSKILL, M. J. (1978) *Compton-scatter tissue densitometry: calculation of single and multiple scatter photon fluences*. Phys. Med. Biol. 23, 1.
- BATTISTA, J. J., BRONSKILL, M. J. (1981) *Compton scatter imaging of transverse sections: an overall appraisal and evaluation for radiotherapy planning*. Phys. Med. Biol. 26, 81.
- BAWIN, S. M., GALVAS-MEDICI, R., ADEY, W. R. (1973) *Effects of modulated very high frequency fields on specific brain rhythms in cats*. Brain Res. 58, 15.
- BAZHIN, E. F., WASSERMAN, L. I., TOKONGII, I. M. (1975) *Auditory hallucinations and the left temporal lobe pathology*. Neuropsychologia. 13, 481.
- BEADLE, G. W. (1959) *Genes and chemical reactions in Neurospora*. Science 129, 1715.
- BEAR, D. M., FEDIO, P. (1977) *Quantitative analysis of interictal behaviour in temporal lobe epilepsy*. Arch. Neurol. 34, 454.

- BEAUMONT, J. G., DIMIND, S. J. (1973) *Brain disconnection and schizophrenia*. Br. J. Psychiatry. 123, 661.
- BECKER, E. D. (1980) *High Resolution NMR Theory and Chemical Applications*. Academic Press, New York. pg. 184.
- BECKNER, M. (1959) *The Biological Way of Thought*. Columbia University Press. New York.
- BEGENT, R. H. J., GREEN, A. J., BAGSHAVE, K. D. (1982) *Liposomally entrapped second antibody improves tumor imaging with radiolabelled (first) antitumor antibody*. Lancet ii, 739.
- BEHAR, K. L., DEN HOLLANDER, J. A., STROMSKI, M. E. (1983) *High-resolution <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance study of cerebral hypoxia*. Proc. Nat. Acad. Sci. Usa. 80, 4945.
- BEISCHER, D. E. (1969) *Vectocardiogram and aortic blood flow of squirrel monkeys (simiri sciueus) in a strong superconductive electromagnet*. En M. F. Barnothy (ed.): Biological Effects of Magnetic Fields. Plenum Press, New York. pg. 241.
- BEISCHER, D. E., KNEPTON, J. C. (1964) *Influence of strong magnetic fields on the electrocardiogram of squirrel monkeys (samiri sciureus)*. Aerospace Med. 35, 939.
- BELMAKER, R. H. (1984) *The lessons of platelet monoamine oxidase*. Psychol. Med. 14, 249.
- BELL, R. S. (1978) *Efficacy... What's That?* Seminars Nuclear Med. 8, 316.
- BELL, S. (1970) *The development of the concept of objects as related to infant-mother attachment*. Child. Dev. 41, 291.
- BELLMAN, R., ASTROM, K. J. (1970) *On structural identifiability*. Math. Biosci. 7, 329.
- BELLMAN, R. E. ZADEH, L. A. (1977) *Local and fuzzy logics*. En J. M. Dunn y G. Epstein (eds.), Modern Uses of Multiple-Valued Logic. Pg. 105. Reidel Dordrecht.
- BENACERRAF, B. (1981) *Role of MHC gene products in immune regulation*. Science. 212, 1229.
- BENDEL, P., LAI, C. M., LAUTERBUR, P. C. (1980) *<sup>31</sup>P spectroscopic zeugmatography of phosphorus metabolites*. J. Mag. Reson. 38, 343.
- BENDER, R., BELLMAN, S. H., GORDON, R. (1970) *ART and the ribosome: A preliminary report on the three dimensional structure of individual ribosomes determined by an algebraic construction technique*. J. Theor. Bio. 29, 483.
- BENE, G. J., BOCARD, B., HILTBRAND, E., MAGNIN, P. SECHEHAYE, R. (1977) *Nuclear magnetography in a weak field. Preliminary result*. C. R. Hebd. Séances Acad. Sci. Sér. B. 284, 141.
- BENTON, E. V., CRUTY, M. R. HENKE, R. P., TOBIAS, V. A. (1975) *Heavy particle radiography-Potential for three dimensional reconstruction*. En Image Processing for 2-D and 3-D Reconstruction from Projections: Theory and Practice in Medicine and the Physical Sciences (Dig. Tech. Papers). Standford Univ. Press. Standford, CA.
- BERGER, J., BUHLER, W., REPGES, R., TAUTU, P. (eds.) (1976) *Mathematical Models in Medicine*. Lecture Notes in Biomathematics; vol. 11. Springer-Verlag. Berlin.
- BERGER, P. A. (1981) *Biochemistry and the schizophrenias. Old concepts and new hypothesis*. J. Nerv. Mental. Dis. 169, 90.
- BERGMAN, R. N., IDER, Y. Z., BOWDEN, C. R., COBELLI, C. (1979) *Quantitative estimation of insulin sensitivity*. Am. J. Physiol. 236, E667.
- BERLINSKI, D. (1976) *On Systems Theory*. MIT Pres, Cambridge.

- BERMAN, M., VAN EERDEWEGH, P. (1983) *Information content of data with respect to models*. Am. J. Physiol. 245, R620.
- BERNAL, J. D. (1967) *Historia Social de la Ciencia*. Península, Barcelona.
- BERRIDGE, M. J., RAPP, P. E. (1979) *A comparative survey of the function, mechanism and control of cellular oscillations*. J. Exp. Biol. 81, 217.
- BERTALANFFY, L. von. (1969) *Chance or law*. En E. A. Koestler and J. R. Smythies (eds.); Beyond Reductionism; pg. 56.
- BERTALANFFY, L. von (1976) *Teoría General de Sistemas*. Fondo de Cultura Económica, México.
- BERTALANFFY, L. von. (1979) *Perspectivas en la teoría General de Sistemas*. Alianza Universidad, Madrid.
- BERTALANFFY, L. von., ASHBY, W. R., WEINBER, G. M. (1979) *Tendencias en la Teoría General de Sistemas*. Alianza Universidad, Madrid.
- BERSTEIN, A. S. TAYLOR, K. W. (1976) *Stimulus significance and the phasic electrodermal orienting response in schizophrenic and non-schizophrenic adolescents: A preliminary report*. En Siva Sankar, D. V., Ed., Mental Health in Children, P and D Publications, New York. II, 251.
- BEVAN, W. (1965) *The concept of adaptation in modern psychology*. J. Psychol. 59,73.
- BISHOP, J. M. (1983) *Cellular oncogenes and retroviruses*. Ann. Rev. Biochem. 52, 301.
- BISHOP, S. S. (1980) *Explanation in medicine: The problem-oriented approach*. J. Med. Phil. 5, 30.
- BLACKMAN, C. F., ELDER, J. A., WEIL, C. M., BENAME, S. G., EICHINGER, D. C., HOUSE, D. E. (1979) *Induction of calcium-ion efflux from brain tissue by radiofrequency radiation: effects of modulation frequency and field strength*. Radio Sci. 14 (sppl.), 93.
- BLALOCK, J. E. (1984) *The immune systems as a sensory organ*. J. Immunol. 132, 1067.
- BLAU, T. H. (1977) *Torque and schizophrenic vulnerability: As the world turns*. Am. Psychol. 32, 997.
- BLEICH, H. L. (1969) *Computer evaluation of acid-base disorders*. J. Clin. Invest. 48, 1689.
- BLEICH, H. L. (1971) *The computer as a consultant*. New Eng. J. Med. 284, 141.
- BLEICH, H. L. (1972) *Computer-based consultation: Electrolyte and acid-base disorders*. Amer. J. Med. 53, 285.
- BLOCH, F. (1946) *Nuclear induction*. Phys. Rev. 70, 460.
- BLOCH, F., HANSEN, W. W., PACKARD, M. E. (1946) *Nuclear induction*. Phys. Rev. 69, 127.
- BLOCH, F., HANSEN, W. W., PACKARD, M. E. (1946a) *The nuclear induction experiment*. Phys. Rev. 70, 474.
- BLOCH, P., UDUPA, J. K. (1983) *Application of computerized tomography to radiation therapy and surgical planning*. Proc. IEEE. 71, 351.
- BLOEMBERGEN, N., PURCELL, E. M., POUND, R. V. (1948) *Relaxation effects in nuclear magnetic resonance absorption*. Phys. Rev. 73, 679.
- BLOIS, M. S. (1981) *Reconsiderer: A program for generating differential diagnoses*. Prof. Ist. Ann. Symp. Comp. App. Med. Care. IEEE, Washington.
- BLOIS, M. S. (1983) *Conceptual issues in computer-aided diagnosis and the hierarchical nature of medical knowledge*. J. Med. Phil. 8, 29.



- BLOOM, B. S. PETERSON, O. L. (1979) *Physician manpower expansionism: a policy review*. Ann. Intern. Med. 90, 249.
- BLUM, R. L. (1982) *Discovery, confirmation, and incorporation of causal relationships from a large time-oriented clinical database: The RX project*. Comput. Biomed. Res. 15, 164.
- BLUM, R. L., WIEDERHOLD, G. (1978) *Inferring knowledge from clinical data banks: utilizing techniques from artificial intelligence*. Proc. 2nd. Symp. Comput. Appl. Med. Care (IEEE, Washington, D. C.), pg. 3030.
- BLUNDELL, T. L. HUMBEL, R. E. (1980) *Hormone families: pancreatic hormones and homologous growth factors*. Nature. 287, 781.
- BODMER, W. F., BODMER, J. G., CRUPTON, M. J., TROWSDALE, J. (1983) *The structure of HLA*. Trans. Proc. 15, 36.
- BOGEN, J. E. (1969) *The other side of the brain. II. An appositional*. Bull. Los Angeles Neurol. Soc. 34, 135.
- BOGEN, J. E. (1975) *The other side of the brain. Some educational aspects of hemispheric specialization*. UCLA Educator. 17, 24.
- BOGEN, J. E., VOGEL, P. J. (1976) *Neurological status in the long term following complete cerebral commissurotomy*. En F. Michel, B. Schott (eds.). Les Syndromes de Disconnexion Caleuse Chez L'homme. Hopital Neurologique, Lyon.
- BOHM, C., ERKSSON, L., BERGSTROM, M., LITTON, J., SUNDMAN, R., SINGH, M. (1978) *A computer assisted ringdetector positron camera system for reconstruction tomography of the brain*. IEEE trans. Nucl. Sci. NS-25, 624.
- BOKLAGE, C. E. (1979) *Schizophrenia, brain asymmetry development and twinning: Cellular relationships with aetiological and possibly prognostic implications*. Biol. Psychiatry. 12, 19.
- BONIN, G. (1962) En V. B. Mountcastle (ed.), *Interhemispheric Relations and Cerebral Dominance*. Johns Hopkins Press., Baltimore. pg. 1.
- BONNER, R. E., EVANGELISTI, C. J., STEINBECK, H. D., COHEN, L. (1966) *A diagnostic assistance program*. Meth. Inform. Med. 5, 115.
- BORNSTEIN, M. H., KESSEN, W., WEISKOPF, S. (1976) *Color vision and hue categorization in jolung human infants* J. Exp. Psychol. 2, 115.
- BOSK, C. L. (1979) *Forgive and Remember*. University of Chicago Press, Chicago.
- BOSK, C. L. (1980) *Occupational rituals in patient management*. New Eng. J. Med. 303, 71.
- BOTTJER, S. W., ARNOLD, A. P. (1984) *Hormones and structural plasticity in the adult brain*. TINS. 7, 168.
- BOTTOMLEY, P. A., ANDREW, E. R. (1978) *RF magnetic field penetration, phase shift and power dissipation in biological tissue: implications for NMR imaging*. Phys. Med. Biol. 23, 630.
- BOTTOMLEY, P. A., ANDREW, E. A. (1982) *RF-magnetic field penetration, phase shift and power dissipation in biological tissue: implications for NMR imaging*. Phys. Med, Biol. 23, 630.
- BOTTOMLEY, P. A., HART, H. R., EDELSTEIN, W. A., SCHENK, J. F., SMITH, L. S., LENE, W. M. MULLER, O. M., REDINGTON, R. W. (1983) *RNM/Spectroscopy system for study of the anatomy and the metabolism*. Lancet ii, 273.

- BOYD, E. M., DOLMAN, M., KNIGHT, L. M., SHEPPARD, E. P. (1965) *The chronic oral toxicity of caffeine*. Can. J. Physiol. Pharmacol. 43, 995.
- BOUCHARD, T. J., MCGUE, M. (1981) *Familial studies of intelligence: A review*. Science 212, 1055.
- BOUCHER, J. (1977) *Hand preference in autistic children and their parents*. J. Autism Child. Schizophr. 7, 177.
- BOWER, T. G. R. (1966) *The visual world of infants*. Sci. Am. 215, 80.
- BOWLBY, J. (1969) *Attachment and Loss, vol 1, Attachment*. Hogarth Press, London.
- BOWLBY, J. (1973) *Attachment and Loss, vol 2, Separation*. Hogarth Press, London.
- BOWLBY, J. (1977) *The making and breaking of affectional bonds. Aetiology and psychopathology in the light of attachment theory*. Br. J. Psychiatry. 130, 201.
- BRACEWELL, R. N., RIDDLE, A. C. (1967) *Inversion of fan-beam scans in radio astronomy*. Astrophys. J. 150, 427.
- BRADY, J. V., FINDLEY, J. D., HARRIS, A. (1971) *Experimental psychopathology and the psychophysiology of emotion*. Experimental Psychopathology: Recent Research and Theory, Academic Press, New York. pg 119.
- BRADY, T. J., BUONANNO, F. S., PYKETT, I. L. (1983) *Proton (1h) imaging of cranial neoplasms: in-vivo measurement of T1 and mobile proton density*. Am. J. Nauroradiol. 4, 225.
- BRADY, T. J., ROSEN, B. R., GOLD, H. K. (1983) *Selective decrease in T1 relaxation time of infarcted myocardium with the use of a manganese labeled monoclonal antibody, antimyosin*. En Proc. Soc. Magnetic Resonance in Medicine; San Francisco, CA; pg. 10.
- BRAINE, M. D. S. (1978) *On the relation between the natural logic of reasoning and standard logic*. Psychol. Rev. 85, 1.
- BRASCH, R. C. (1983) *Methods of contrast enhancement for MNR imaging and potential applications*. Radiology. 147, 781.
- BREMER, F. (1958) *Physiology of the Corpus Callosum*. Brain Human Dis. 36, 424.
- BRIDGER, W. H., BIRNS, B. M., BLANK, M. A. (1965) *A comparison of behavioral ratings and heart rate measurements in human neonates*. Psychosom. Med. 27, 123.
- BRILLOUIN, L. (1964) *Tensor in mechanics and elasticity*. Academic Press, New York.
- BRODSKY, M. (1963) *Interpersonal stimuli as interference in a sorting task*. J. Pers. 31, 517.
- BRODSKY, M. (1968) *Sorting behaviour and arousal level*. Proceedings, 76th Annual Convention of the American Psychological Association, pg. 537.
- BRODSKY, P., BRODSKY, M. (1981) *A model integrating risk variables involved in the development of the schizophrenia spectrum*. J. Ner. Mental Dis. 169, 741.
- BRODY, H. (1976) *Ethical Decision in Medicine*. Little, Brown Co., Boston.
- BRODY, D. S. (1980) *The patient's role in clinical decision-making*. Ann. Intern. Med. 93, 718.
- BRODZIAK, A. (1970) *Algorithmization of natural medical diagnosis*. Ann. Med. Sec. Pol. As. Sci. 15, 5.
- BROOKS, A. D. (1974) *Law, Psychiatry and the Mental Health System*. Little, Brow & Co, Boston.

- BROOKS, R. A. (1977) *A quantitative theory of the Hounsfield unit and its application to dual energy scanning*. J. Compt. Assist. Tomog. 1, 487.
- BROOKS, R. A., DICHIRO, G. (1976) *Beam hardening in X-ray reconstructive tomography*. Phys. Med. Biol. 21, 390.
- BROOKS, R. A., DICHIRO, G. (1976a) *Principles of computer assisted tomography (CAT) in radiographic and radioisotopic imaging*. Phys. Med. Biol. 21, 689.
- BROOKS, R. A., DICHIRO, G. (1976b) *Statistical limitations in X-ray reconstructive Tomography*. Med. Phys. 3, 237.
- BROOKS, R. A. WEISS, G. H. (1976) *Interpolation problems in image reconstruction*. Proc. SPIE. 96, 313.
- BROOKS, R. A., WEISS, G. H., TAIBERT, A. J. (1978) *A new approach to interpolation in computed tomography*. J. Compt. Assist. Tomo. 2, 577.
- BROSIN, H. W. (1960) *Evolution and understanding diseases of the mind*. In Tax, S., Ed., Evolution after Darwin, vol II, The evolution of Man. University of Chicago Press. pg. 373.
- BROWN, B. G. (1977) *Quantitative coronary arteriography*. Circulation 55, 329.
- BROWN, G. W., BHROLCAHIN, M. N., HARRIS, T. (1975) *Social class and psychiatric disturbance among women in an urban population*. Sociology. 9, 225.
- BROWN, T. R., KINCAID, B. M., UGURBIL, K. (1982) *NMR chemical shift imaging in three dimensions*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 79, 3523.
- BROWNELL, G. L., COHAVI, S. (1978) *Transverse section imaging with carbon-11 labeled carbon monoxide*. J. Compt. Assist. Tomog. 2, 533.
- BRUNNER, P., ERNST, R. R. (1979) *Sensitivity and performance time in NMR imaging*. J. Magn. Reson. 33, 83.
- BUBER, M. (1972) *Between Man and Man*. Macmillan co, New York.
- BUCHANAN, S. (1938) *The Doctrine of Signature: a Defense of Theory in Medicine*. Kegan Pul, Trench, Trubner & Co., London.
- BUCHANAN, B. C., FEIGENBAUM, E. A. (1978) *Dendral y Metadendral: their applicaions dimension*. Artif. Interll., 11, 5.
- BUDINGER, T. F. (1979) *Thresholds for physiological effects due to RF and magnetic fiels used in NMR imaging*. IEEE Trans. Nucl. Sci. Ns-26, 2821.
- BUDINGER, T. F., CROWE, K. M., CAHOON, J. L., ELISCHER, V. P., HUESMAN, K. H., KANSTEIN, L. L. (1975) *Transverse section imaging with heavy charged particles: Theory and applictions*. En Image Processing for 2-D and 3-D Reconstruction form Projections: Tehory and Practice in Medicine and Physical Sciences (diag. Tech. Papers). Stanford Univ. Press; pg. MAi. 1, Stanford.
- BUDINGER, T. F., DERENZO, S. E., GULLERG, G. T., GREENBERG, W. L., HUESMAN, S. E. (1977) *Emission computer assisted tomography with single photon and positron annihilation photon mitter*. J. Compt. Assist. Tomog. 1, 131.
- BUDINGER, T. F., GULLBER, G. T. (1976) *Transverse section reconstruction of gamma-ray emitting radionuclides in patients*. En Terpergossian, M. M. (ed.); Reconstruction Tomography in Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine University Park Press. Baltimore MD.

- BUDINGER, T. P., GULLBERG, G. T., HEUSMAN, R. H. (1979) *Emission computed tomography*. En *Topics in Applied Physics, Image Reconstruction from Projections*. G. T. Herman (ed.). Springer, Berlin. 5, 207.
- BUDINGER, T. F., YANO, Y., DERENZO, S. E. (1980) *Infarction sizing and myocardial perfusion measurements using rubidium-82 and positron emission tomography*. *Am. J. Cardiol.* 45, 399.
- BULLOCK, T. H. (1984) *Comparative neuroscience holds promise for quiet revolutions*. *Science* 225, 473.
- BUNGE, M. (1976) *Possibility and probability*. En *Foundations of Probability Theory, Statistical Inference, and Statistical Theories of Science*. W. L. Harper & C. A. Hooker (eds.) Reidel. Dordrecht. Holland 3, 17.
- BUNGE, M. (1977a) *Emergence and mind*. *Neuroscience* 2, 501.
- BUNGE, M. (1977b) *Quantum mechanics and measurement*. *Int. J. Quantum Chem.* 1, 1.
- BUNGE, M. (1980) *The Mind-Body problem*. Pergamon Press, Oxford.
- BUNGE, M. (1983) *La investigación científica (2a. ed.)*. Ariel, Barcelona, pg. 222.
- BUNNEY, B. S. (1984) *Antipsychotic drug effects on the electrical activity of dopaminergic neurons*. *TINS.* 7, 212.
- BURNS, C. R. (1976) *The connaturals: A paradox in the western concept of tiedth*. *J. Med. Phil.* 1, 202.
- BURT, C. T., KOUTCHER, J. A. (1984) *Multinuclear NMR studies of naturally occurring nuclei*. *J. Nucl. Med.* 25, 237.
- BUSS, A. H., LANGE, P. J. (1965) *Psychological deficit in schizophrenia. I. Affect, reinforcement and concept attainment*. *J. Abnorm. Soc. Psychol.* 70, 2.
- BUSTANY, P., SARGENT, J. M. HENRY, J. F., COMAR, D. (1981) *Regional human brain uptake and protein incorporation of 11C-L-methionime studied in vivo with PET*. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1 (suppl. 1), S17.
- BUTLER, S. R., SUSKIND, M. R., SCHANBERG, S. M. (1978) *Maternal behaviour as a regulator of polyamine biosynthesis in brain and heart of the developing rat*. *Science.* 199, 445.
- BUTTERFIELD, J. F. (1979) *Autostereoscopy delivers what holography promised*. *Proc. SPIE* 199, 42.
- CADORET, R. J. (1978) *Psychopatology in adopted-away offspring of biologic parents with anti-social behavior*. *Arch. Gen. Psychiatry.* 35, 176.
- CADY, E. B., COSTELLO, A. M., DAWSON, M. J. (1983) *Non-invasive investigation of cerebral metabolism in newborn infants by phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy*. *Lancet* i, 1059.
- CADY, E. B., DAWSON, J. M., HOPE, P. L. (1983) *Non-invasive investigation of cerebral metabolism in newborn infants by phosphorus nuclear magnetic resoance spectroscopy*. *Lancet* i, 1059.
- CALLAHAN, D. (1973) *The WHO definition*. *Hastings Center Studies* 1 (3), 77.
- CALLAHAN, D. (1980) *Contemporary biomedical ethics*. *New Eng. J. Med.* 302, 1228.
- CAMP, D. M., THERRIEN, B. A., ROBINSON, T. E. (1981) *Spatial learning ability is relate to an endogenous asymmetry in the nigrostriatal dopamine system in rats*. *Neurosci. Abstr.* 7, 455.

- CAMPBELL, P. S., ZARROW, M. X., DENENBERG, V. H. (1973) *The effect of infantile stimulation upon hypothalamic CRF levels following adrenalectomy in the adult rat*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 142, 781.
- CANNON, S. R., GARDNER, R. M. (1980) *Experience with a computerized interactive protocol system using HELP*. Computers and Biomedical Research. 13, 399.
- CAPLAN, J. (1974) *Support Systems and Community Mental Health*. Behavioral Publications, New York.
- CARNAP, R. (1936) *Testability and meaning, I*. Philosophy of Science. 3, 420.
- CARNAP, R. (1937) *Testability and meaning, II*. Philosophy of Science. 4, 2.
- CARPENTER, G. A. (1979) *Bursting phenomena in excitable membranes*. SIAM Soc. Ind. Appl. Math. J. Appl. Math. 36, 334.
- CARPENTER, G. A. (1981) *Normal and abnormal signal patterns in nerve cells*. SIAM Soc. Ind. Appl. Math. Am. Math. Soc. Proc. 13, 49.
- CARR, S. A. (1980) *Interhemispheric transfer of stereognostic information in chronic schizophrenics*. Br. J. Psychiatry. 136, 53.
- CARROLL, B. J. (1982) *The dexamethasone suppression test for melancholia*. Br. J. Psychiat. 140, 292.
- CARROLL, E. J. (1966) *Dynamic equilibrium in therapeutic interviews*. 1967 Annual Meeting of the American Orthopsychiatric Association, Washington, D. C.
- CARROLL, E. J., HOUGHTON, G. (1968) *Mathematical reflection on the therapeutic process*. Psychoanalytic Quarterly. 39, 103.
- CARROLL, L. R. (1978) *Design and performance characteristics of a production model positron imaging system*. IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-25, 606.
- CARSON, E. R., COBELLI, R. C., FINKELSTEIN, L. (1983) *Mathematical Modeling of Metabolic and Endocrine Systems*. Wiley, New York.
- CARSON, E. R., JONES, E. A. (1979) *Use of kinetic analysis and mathematical modeling in the study of metabolic pathways in vivo*. Applications to hepatic organic anion metabolism. 1st. part. J. Med. New Eng. 300, 1016.
- CARSON, E. R., JONES, E. A. (1979a) *Use of kinetic analysis and mathematical modeling in the study of metabolic pathways in vivo*. Applications to hepatic organic anion metabolism. 2nd. part. New Eng. J. Med. 300, 1078.
- CARSON, P. L., OUGHTON, T. V., HENDEE, W. R. (1976) *Ultrasound transaxial tomography by reconstruction*. En D. N. White, R. W. Barnes (eds.); Ultrasound Medicine, Plenum Press, New York. 2, 391.
- CARSON, P. L., OUGHTON, T. V., HENDEE, W. R., AHUJA, A. S. (1977) *Imaging soft tissue through bone with ultrasound transmission tomography by reconstruction*. Med. Phys. 4, 302.
- CASSIRER, E. (1970) *An Essay on Man*. Bantam Books: New York.
- CATTERALL, W. A. (1984) *The molecular basis of neuronal excitability*. Science. 223, 653.
- CELUNE, C. J., HEATON, R. K., LEHMAN, R. A. W., ROBINSON, A. (1979) *Level versus pattern of neuropsychological performance among schizophrenic and diffusely brain-damaged patients*. J. Consult. Clin. Psychol. 47, 155.

- CIARANELLO, R. D., LIPSKY, A., AXELROD, J. (1974) *Association between fighting behaviour and catecholamine biosynthetic enzyme activity in two inbred mouse sublins*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 71, 3006.
- CIBA FOUNDATION SYMPOSIUM (1976) *Research and Medical Practice: Their Interaction*. Ciba Found. Symp. 44 (New series), Elsevier-Excerpta Medica: Amsterdam.
- CLANCEY, W. J., SHORTLIFFE, E. H. (1983) *Readings in Medical Artificial Intelligence: the First Decade*. Reading, MA. Addison-Wesley.
- CLAY, J. R., GOEL, N. S. (1973) *Diffusion models for the firing of a neuron with varying thresholds*. J. Theor. Biol. 39, 633.
- CLOONEY, J. L., MURRAY, D. J. (1977) *Same different judgments in paranoid and schizophrenic patients: A laterality study*. J. Abnorm. Psychol. 86, 655.
- CLOUSER, K. D. (1975) *Medical ethics: some uses, abuses and limitations*. New England Journal Medicine. 293, 384.
- CLOW, H., YOUNG, I. R. (1978) *Britain's brins produce first NMR scans*. New Scientist 80, 588.
- CLUTTON-BROCK, T. H., HARVEY, P. H. (1978) *Primate ecology and social organization*. En Clutton-Brock, T. H., Harvey, P. H. (eds.). Readings in Sociobiology. Freeman & Co, San Francisco. pg. 342.
- COBELLI, C., CARSON, E. R., FINKELSTEIN, L., LEANING, M. S. (1984) *Validation of simple and complex models in physiology and medicine*. Am J. Physiol. 246, R259.
- COBELLI, C., DISTEFANO, J. J. (1980) *Parameter and structural identifiability concepts and ambiguities: a critical review and analysis*. Am. J. Physiol. 239, R7.
- COBELLO, C., FEDERSPIL, G., PACINI, G., SALVAN, A., SCANDELLARI, C. (1982) *An integrated mathematical model of the dynamics of blood glucose and its hormonal control*. Math. Biosci. 58, 27.
- COBELLI, C., NOSADINI, R., TOFFOLO, G., McCULLOCH, A., AVOGARO, A., TIENGO, A., ALBERTI, G. M. M. (1982) *Model of the kinetics of ketone bodies in humans*. Am. J. Physiol. 243, R7.
- COBELLI, C., RUGGERI, A. (1983) *Evaluation of portal/peripheral route and of algorithms for insulin delivery in the closedloop control of glucose in diabetes. A modeling study*. IEEE Trans. Biomed. Eng. 30, 93.
- COBELLI, C., RUGGERI, A., TOFFOLO, G., AVOGAR, A., NOSADINI, R. (1983) *Is the "pool-fraction" paradigm valid for assesment of vivo turnover in non-steady stste?* AmJ. Physiol. 245, R624.
- COELHO, G. V., HAMBURG, D. A., MURPHY, E. B. (1963) *Coping strategies in a new learning environment*. Arch. Gen. Psychiatry. 9, 433.
- COHEN, C. (1977) *When may research be stopped?* New Eng. J. Med. 296, 1203.
- COHEN, H. D., BARONDES, S. H. (1966) *Further studies of learning and memory after intracerebral actinomycin-D*. J. Neurochem. 13, 207.
- COHEN, P. R., FEIGENBAUM, E. A. (1982) *Handbook of Artifical Intelligence, vol. 3*. Villiam Kaufman Inc.: Los Altos, CA.

- COHEN, S. M., GLYNN, P., SHULMAN, R. G. (1981) *<sup>13</sup>C NMR studies gluconeogenesis from labelled alanine in hepatocytes from euthyroid and hyperthyroid rats*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 78, 60.
- COHEN, S. M., OGAWA, S., SHULMAN, R. G. (1979) *<sup>13</sup>C NMR studies of gluconeogenesis in rat liver cells: Utilization of labelled glyceol by cells from euthyroid and hypertyroid rats*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 76, 1603.
- COHEN, S. M., ROGNSTAD, R., KATZ, J. (1981) *A comparison of <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance and <sup>14</sup>C tracer studies of hepatic metabolism*. J. Biol. Chem. 256, 3432.
- COHEN, S. M., SHULMAN, R. G. (1980) *<sup>13</sup>C NMR studies of gluconeogenesis in rat liver suspensions and perfused mouse livers*. Phil. Trans. R. Soc. London B 289, 407.
- COHEN, S. M., SHULMAN, R. G., McLAUGHLIN, A. C. (1979) *Effects of ethanol upon alanine metabolism in perfused mouse liver studies by <sup>13</sup>C NMR*. Proc. Natl. Aca. Sci. USA. 76, 4808.
- COLBY, K. M., PARKINSON, C. (1977) *Handedness in autistic children*. J. Autism Child. Schyzophr. 7, 3.
- COLEMAN, J. E., ANDERSON, R. A., RATCLIFFE, R. G., (1976) *Structure of gene 5 proteine-oligodeoxynucleotide complexes as determined by <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F and <sup>31</sup>P. nuclear magnetic resonance*. Biochemistry 15, 5419.
- COLLET, P., ECKAMANN, J. P. (1980) *Iterated Maps on the Interval as Dynamical Systems*. Birkhauser; Boston. MA. pg. 7.
- COLLINS, R. L. (1975) *When left-handed mice live in right-handed worlds*. Science 187, 181.
- COLLINS, R. L. (1977) *Toward and admissible genetic model for the inheritance of the degree and direction of asymmetry*. En S. Harnard, R. W. Doty, L. Goldstein, J. Jaynes, G. Krauthamer (eds.); Lateralization in the Nervous System, Academic Press, New York pg. 137.
- COMAR, D., CARTSON, J. C., MAZIERE, M., MAZARAZANO, C. (1976) *Labelling and metabolism of methionine-methyl-<sup>11</sup>C*. Eur. J. Nucl. Med. 1, 11.
- COMARD, D., MAZIERE, M., GADOT, M. M., BERGER, G., SOUSSALINE, F. (1979) *Visualization of <sup>11</sup>C-flunitrazipam displacement in the brain of the live baboon*. Nature 280, 329.
- COMINGS, D. E. (1979) *Pc 1 Duarte, a common polymorphism of a human brain protein, and its relationship to depressive disease and multiple sclerosis*. Nature. 277, 28.
- COMINGS, D. E. (1981) *The ups and downs of Huntington's disease research*. J. Hum. Genet. 33, 314.
- COMMISSION FOR THE STUDY OF ETHICAL PROBLEMS IN MEDICINE AND BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESERARCH (1983) *Deciding to Forego life-Sustaining treatment. A Report on the Ethical, Medical, and legal Issues in Treatment Decisions* D.C.U.S. Government Printing Office., Wahington.
- COMPSTON, A. (1978) *HLA and neurological disease*. Neurology. 28, 413.
- COOK, E. S., FARDON, J. C., NUTINI, L. G., (1969) *Effects of magnetic fields on celular respiration* En M. F. Barnothy (ed.). Biological effects of magnetic fields. Plenum Press. New York. Vol. 2, 67.
- COOKE, P., MORRIS, P. G. (1981) *The efects of NMR exposure on living organisms*. II. A genetic study of human lymphocytes. Br. J. Radiol. 54, 622.

- COOLS, A. R. (1980) *Role of the neostriatal dopaminergic activity in sequencing and selecting behavioural strategies: facilitation of processes involved in selecting the best strategy in a stressful situation*. Behaviour Brain Res. 1, 361.
- COPPEN, A., ABOU-SALEH, M., MILLN, P., METCALFE, M., HARWOOD, J., BAILEY, J. (1983) *Dexamethasone suppression test in depression and other psychiatric illnesses*. Br. J. Psychiat. 142, 498.
- CORAH, N. L., ANTHONY, E. J., PAINTER, P., et al. (1965) *Effects of perinatal anoxia after seven years*. Psychol. Monogr. 79: (Whole No. 596).
- CORDIER, M. O. (1981) *Los sistemas expertos*. Mundo Científico. 34, 236.
- CORI, G. T., CORI, C. F. (1952) *Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease*. J. Biol. Chem. 199, 661.
- CORMACK, A. M. (1963) *Representation of a function by its line integrals, with some radiological applications*. J. Appl. Phys. 34, 2722.
- CORMACK, A. M. (1964) *Representation of a function by its line integrals with some radiological applications. II*. J. Appl. Phys. 35, 2908.
- COSTA, E., TRABUCCHI, M. (eds.) (1981) *Neural Peptides and Neuronal Communication*. Raven Press, New York.
- CRAGO, M. A. (1972) *Psychopathology in married couples*. Psychol. Bull. 77, 114.
- CRANK, J. (1975) *The Mathematics of Diffusion*. Clarendon Oxford, UK.
- CRESSHULL, I., DAWSON, M. J., EDWARDS, R. H. T. (1981) *Human muscle analysed by <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance in intact subjects*. Proc. J. Physiol. 317, 18P.
- CRICK, F. H. C. (1979) *Reflexiones en torno al cerebro*. Investigación y Ciencia. 38, 164.
- CROMBIE, A. C. (1974) *Historia de la Ciencia*. Alianza Universidad, Madrid.
- CRONBACH, L. J., MEEHL, P. E. (1955) *Construct validity in psychological tests*. Psychological Bulletin, 52, 281.
- CROOK, J. H. (1970) *Social organization and the environment: Aspects of contemporary social ethology*. Anim. Behav. 18, 197.
- CROOK, J. H., ELLIS, J. E., GOSS-CUSTARD, J. D. (1976) *Mammalian social systems: Structure and function*. Anim Behav. 24, 261.
- CROOKS, L., ARAKAWA, M., HOENNINGER, J. (1982) *Nuclear magnetic resonance whole-body imager operating at 3,5 kGauss*. Radiology. 143, 169.
- CROOKS, L. E., MILLS, C. M., DAVIS, P. L. (1982) *Visualization of cerebral and vascular abnormalities by NMR imaging. The effects of imaging parameters on contrast*. Radiology. 144, 843.
- CROWLEY, T. J., STALLINGS, M. A. (1979) *Neuropsychological impairment with schizophrenia vs. acute and chronic cerebral lesions*. J. Clin. Psychol. 35, 46.
- CRUTCHFIELD, J. P., HUBERMAN, B. A. (1980) *Fluctuations and the onset of chaos*. Phys. Lett. A. 77, 4-7-410.
- CUDWORTH, A. G., WOLF, E. (1981) *The HLA system and disease*. Clin. Sci. 61, 1.



- CUMMINGS, R. A., LIVESEY, R. A., EVANS, J., WALSH, R. (1977) *A developmental theory of environmental enrichment*. Science. 197, 692.
- CUNNINGHAM, L. CADORET, R. J., LEFTUS, R., EDWARDS, J. E. (1975) *Studies of adoptees from psychiatrically disturbed biological parents*. Br. J. Psychiatry. 126, 534.
- CZEZOWSKI, T. (1969) *Classification of reasonings*. Philosophical Lectures, TNT, Toruń pg. 128.
- CHALMERS, T. C., BLOCK, J. B., LEE, S. (1972) *Controlled studies in clinical cancer research*. New Eng. J. Med. 287, 75.
- CHANG, K. J. (1984) *Opioid peptides have actions on the immune system*. TINS. 7, 234.
- CHANG, L. T. (1978) *A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography*. IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-25, 638.
- CHANG, L. T. (1979) *Attenuation correction and incomplete projection in single photon emission computed tomography*. IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-25.
- CHAPANIS, A. (1965) *Color names for color space*. American Scientist 53, 327.
- CHACE, R. C., STEIN, J. A. (1978) *An improved image algorithm for CT scanners*. Med. Phys. 5, 497.
- CHEN, K. M., SAMUEL, A., HOOPINGARNER, R., (1974) *Chromosomal aberration of living cells induced by microwave radiation*. Env. Lett. 6, 37.
- CHLEBOWSKI, J. F., ARMITAGE, I. A. COLEMAN, J. (1977) *Allosteric interaction between metal ion and phosphatase at the active sites of alkaline phosphatase as determined by <sup>31</sup>P NMR and <sup>113</sup>Cd NMR*. J. Biol. Chem. 252, 7053.
- CHO, Z. H., COHEN, M. B., SINGH, M., ERIKSSON, L., CHAN, J., MacDONALD, N., SPOLTER, L. (1977) *Performance and evaluation of the circular ring transverse axial position camera*. IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-24, 532.
- CHO, Z. H., ERIKSSON, L., CHAN, J. (1976) *A circular ring transverse axial positron camera*. En M. M. TerPogossian (ed.); *Reconstruction Tomography in Diagnostic Radiology and Medicine*. University Park Press, Baltimore. pg. 393.
- CHO, Z. H., KIM, H. S., SONG, H. B., CUMMING, J. (1982) *Fourier transform nuclear magnetic resonance tomographic imaging*. Proc. IEEE 70, 1152.
- CHRISTENSEN, C. P. (1984) *New laser source technology*. Science 224, 117.
- CHU, G., TAM, K. C. (1977) *Three dimensional imaging in the positron camera using Fourier techniques*. Phys. Med. Bio. 22, 245.
- DAGI, T. F. (1976) *Cause and culpability*. J. Med. Phil. 1, 349.
- DAMADIAN, (1971) *Tumor detection by nuclear magnetic resonance*. Science. 171, 1151.
- DAMADIAN, R. V. (1972) *Apparatus and method for detecting cancer in tissue*. Us Patent 3789832.
- DAMADIAN, R. (1980) *Field focusing n.m.r. (fonar) and the formation of chemical images in man*. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 289, 489.
- DAMADIAN, L., MINKOFF, M., GOLDSMITH, M. (1976) *Field focusing nuclear magnetic resonance (FONAR): Visualization of a tumor in live animal*. Scienc. 194, 1430.
- DAMADIAN, R., GOLDSMITH, M., MINKOFF, L. (1977) *NMR in cancer: Sonar image of the live human body*. Physio. Chem. Phys. 1977, 97.

- DAMADIAN, R., MINKOFF, L., GOLDSMITH, M. (1979) *Whole-body nuclear magnetic resonance scanning: n.m.r. studies of tumor cells*. En Ciba Foundation Symposium 67 (new series). Excerpta Medica. Amsterdam. pg. 131.
- DAMPIER, W. C. (1972) *Historia de la Ciencia*. Tecnos, Madrid.
- DAUSSET, J. (1981) *The major histocompatibility complex in man*. Science. 213, 1469.
- DAVIS, J. W; HOFFMASTER, B; SHORTEN, S. (eds.) (1978) *Contemporary Issues in Biomedical Ethics*. The Humana Press Inc. Clifton. N. Y.
- DAVIS, R. (1976) *Applications of meta-level knowledge to the construction, maintenance, and use of large knowledge bases*. Heuristic Programming Project, Stanford Univ. Standford, CA., Memo HPP-76-7.
- DAVIS, R. (1977) *Interactive transfer of expertise: Acquisition of new inference rule*. Proc. 5th Int. Joint Conf. Artifc. Intell. Cambridge, MA.
- DAVIS, R., KING, J. (1976) *An overview of production systems*. En Machine Representation of Knowledge. E. W. Elco, D. Michie, eds. Wiley, New York.
- DAVISON, K., BAGLEY, C. R. (1969) *Schizophrenia-like psychoses associated with organic disorders of the central nervous system: A review of the literature*. En Herrington, R. N. (ed) Current Problems in Neuropsychiatry. Royal Medico-Psychological Association, Headley Brothers Ltd., England.
- DAWKINS, R. (1976a) *The Selfish Gene*. Oxford University Press. Oxford. pg. 203.
- DAWKINS, R. (1976b) *Hierarchical organization: A candidate principle for ethology*. En Bateson, P. P., Hinde, R. A. (eds). Growing points in ethology. Cambridge University Press, England. pg. 7.
- DAWKINS, R. (1979) *Twelve misunderstandings of kin selection*. Z. Tierpsychol. 51, 184.
- DECROLY, O., GOLDBETER, A. (1982) *Biorhythmicity, chaos, and others paterns of temporal selforganization in a multiply regulates biochemical systems*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 79, 6917.
- DE DOMBAL, F. T., LEAPER, D. J., HORROCKS, J. C. (1974) *Human and computer-aided diagnosis of abdominl pain: Further report with emphasis on performance of clinicians*. British Medical Journa. 1, 376.
- D'ELIA, G., JACOBSEN, L., vonKNORRING, L., et al. (1977) *Changes in psychopathology in relation to EEG variables and visual average evoked responses in schizophrenic patients with penfluridol or thiothixene*. Acta Psychiatr. Scand. 55, 309.
- D'ELIA, G., PERRIS, C. (1973) *Cerebral functional dominance and depression: An analysis of EEG amplitude in depressed patients*. Acta Psychiatr. Scand. 49, 191.
- D'ELIA, G., PERRIS, C. (1974) *Cerebral functional dominance and memory functions: an analysis of EEG integrated amplitude in depressive psychotics*. Acta Psychiatr. Scand. (Suppl). 255, 143.
- DE LAYRE, J. L., INGWALL, J. S., MALLOY, C. (1981) *Gated sodium-23 nuclear magnetic resonance images of an isolated perfused working rat heart*. Science. 212, 935.
- DeLORGE, J. (1979) *Effects of magnetic fields on behaviour in non-human primates*. En: T. S. Tenforde (ed.): Magnetic field effect on biological systems. Plenum, Press; New York, pg. 37.

- DeLORGE, J. (1979a) *Disruption of behaviour in mammals of three different sizes exposed to microwaves: extrapolation to larger animals*. Proc. Symp. Electromagnetic Fields in Biological Systems. Edmonton: IMPI; Ottawa, Canada. pg. 215.
- DEMENT, W. (1955) *Dream recall and eye movements during sleep in schizophrenics and normals*. J. Nerv. Ment. Dis. 122, 263.
- DE MEYTS, P., ROUSSEAU, G. G. (1980) *Receptor concepts. A century of evolution*. Cir. Res. 46, 1-3.
- DE MONTEBELLO, R. L. (1977) *The synthesizer for three-dimensional synthesis and analysis by optical dissection*. Proc. SPIE. 12, 184.
- DENT, D. E., ROSE, G. A. (1951) *Aminoacid metabolism in cystinuria*. Q. J. Med. 2, 205.
- DENEKBERG, V. H. (1964) *Critical periods, stimulus input, and emotional reactivity: a theory of infantile stimulation*. Psychol. Rev. 71, 335.
- DENEKBERG, V. H. (1967) *Stimulation in infancy, emotional reactivity, and exploratory behaviour*. En: D. C. Glass (ed.); Neurophysiology and Emotion; Rockefeller Univ. Press. New York, pg. 161.
- DENENBERG, V. H. (1969) *The effects of early experience*. En: E. S. E. Hafez (ed.); The Behaviour of Domestic Animals. Beilliere, Tindall & Casell; London pg. 96.
- DENENBERG, V. H. (1975) *Effects of exposure to stressors in early life upon later behavioural and biological processes*. En: L. Levi (ed.); Society, Stress and Disease; Childhood and Adolescence; Oxford Univ. New York. Press. pg. 269.
- DENENBERG, V. H. (1977) *Assessing the effects of early experience*. En: R. D. Myers (ed.); Methods in Psychobiology, Academic Press, New York. 3, 127.
- DENENBERG, V. H. (1980a) *General systems theory, brain organization, and early experiences*. Am. J. Physiol. 238, R3.
- DENENBERG, V. H. (1980b) *Hemispheric laterality in animals and the effects of early experience*. Behav. Brain Sci. 4, 1.
- DENENBERG, V. H. (1983) *Lateralization of function in rats*. Am. J. Physiol. 245, R505.
- DENENBERG, V. H., BRUMAGHIM, J. T., HALTMEYER, G. C., ZARROW, M. (1967). *Increased adrenocortical activity in the neonatal rat following handling*. Endocrinology. 81, 1047.
- DENENBERG, V. H., GARBANATI, J., SHERMAN, G., YUTZEY, D. A., KAPLAN, R. (1978). *Infantile stimulation induces brain lateralization in rats*. Science. 201, 1150.
- DENENBERG, V. H., HOFMANN, M., GARBANATI, J. A., SHERMAN, G. F., ROSE, G. D., YUTZEY, D. A. (1980) *Handling in infancy, taste aversion, and brain laterality in rats*. Brain Res. 200, 123.
- DENENBERG, V. H., ROSEG, D., HOFMANN, M., GALL, J., STOCKLER, J., YUTZLEY, D. A. (1982) *NEONATAL postural asymmetry and sex differences in the rat*. Dev. Brain Res. 2, 417.
- DENENBERG, V. H., ZARROW, M. X. (1971) *Effects on handling infancy upon adult behaviour and adrenocortical activity: suggestion for a neuroendocrine mechanism*. En: D. N. Walcher, D. L. Paters (ed.); The Development of Self-Regulatory Mechanisms. Academic. Press, New York, pg. 39.
- DEN HOLLANDER, J. A., BROW, T. R., UGURBIL, K., SHULMAN, R. G. (1979) *<sup>13</sup>C Nuclear magnetic resonance studies of anaerobic glycolysis in suspensions of yeast cells*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 76, 6096.

- DEN HOLLANDER, J. A. J. A., SHULMAN, R. G. (1983) *<sup>13</sup>C NMR studies of in vivo kinetic rates of metabolic process*. Tetrahedron 39, 3259.
- DENNY-BROW, D. (1962) *Discussion*. En V. B. Mountcastle (ed.). *Interhemispheric Relations and Cerebral Dominance*. Johns Hopkins Press, Baltimore.
- DERENZO, S. E. (1977) *Positron ring cameras for emission computed tomography*. IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-24, 881.
- DERENZO, S. E., BUDINGER, T. F., CAHOON, J. L., HUESMAN, R. H., JACKSON, H. G., (1977) *High resolution computed tomography of positron emitters*. IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-24, 554.
- DER SIMONIAN, R; CHARETTE, L. J., McPEEK, B., MOSTELLER, F. (1982) *Reporting on methods in clinical trials*. New. Eng. J. Med. 306, 1332.
- DE VRIES, A. (1982) *The essence of medical ethics*. Biomedicine. 36, 59.
- DE VRIES, A. (1982) *Reflections on a medical ethics for the future*. Metamedicine. 3, 115.
- DE WITT, L. (1975) *Consciousness, mind and self: The implications of the split-brain studies*. British J. Phil. Sci. 26, 41.
- DEWSON, J. H. (1977) *Preliminary evidence of hemispheric asymmetry of auditory function in monkeys*. En: S. Harnard, R. W. Doty, L. Goldstein, J. Jaynes, G. Krauthamer; *Lateralization in the Nervous System*; Academic Press; New York; pg.: 63.
- DIAMOND, G. A., FORRESTER, J. S. (1983) *Metadiagnosis. An epistemologic model of clinical judgment*. Amer. J. Med. 75, 129.
- DIAMOND, G. A., HIRSCH, M., FORRESTER, J. S. (1981) *Application of information theory to clinical diagnostic testing: The ECG stress test*. Circulation; 63, 915.
- DIAMOND, M. C., DOWLING, G. A., JOHNSON, R. E. (1981) *Morphological cerebral asymmetry in male and female rats*. Exp. Neurol. 71, 261.
- DiCHIRO, G., BROOKS, R. A., DUBAL, L., CHEW, E. (1978) *The apical artifact: Elevated attenuation values toward the apex the skull*. J. Compt. Assist. Tomog. 2, 65.
- DICKINSON, W. C. (1950) *Dependence of the <sup>k19</sup> nuclear resonance position on chemical compound*. Phys. Rev. 77, 736.
- DIMOND, S. J. (1976) *Depletion of attention capacity afeter total commissurotomy in man*. Brain 99, 347.
- DINES, K. A., KAK, A. C. (1976) *Meaurement and reconstruction of ultrasonic parameters for diagnostic imaging*. Scholl Elec. Purdue Univ. TR-EE 77-4.
- DINES, K. A., KAK, A. C. (1979) *Ultrasonic attenuation tomography of soft biological tissues*. Ultrasonic Imaging. 1, 16.
- DIRCKX, J. H. (1976) *Tle Language of Medicine*. Harper & Row, New York.
- DODGE, D., MARTIN, W. (1970) *Social Stress and Choronical Illness* Univ. Of Notre Dame Press; Notre Dame. Paris.
- DOHRENWEND, B. S., DOHRENWEND, B. S. (eds.) (1974) *Stressful Life Events*. Wiley, New York.
- DOROSZEWSKI, J. (1972) *Evaluación probabilística en el proceso de comprobación de hipótesis diagnósticas (en polaco)*. Studia Filozof. 10, 121.

- DOROSZEWSKI, J. (1973) *Estudios sobre la estructura del diagnóstico médico (en polaco)*. Pol. Arch. Med. Wewn. 11, 741.
- DOROSZEWSKI, J. (1978) *Explicación en el razonamiento diagnóstico (en polaco)*. Post. Hig. Med. Dos'w. 32, 405.
- DOROSZEWSKI, J. (1980) *General structure of the diagnostic process and its hypothesis-directed stage*. Metamedicina. 1, 177.
- DOWNER, J. L. (1962) *Interhemispheric integration in the visual system*. En: V. B. Mountcastle (ed.): *Interhemispheric. Relations and Cerebral Dominance*. Johns Hopkins Press, Baltimore.
- DREIJER, N. (1979) *Diagnostic Ultrasound*. Bruel & Kjaer; Dinamarca.
- DRUM, D. E., CHRISTACOPULOS, J. S. (1972) *Heaptic scintigraphy in clinical decision making*. Journal of Nuclear Medicine. 13, 908.
- DUBOS, R. (1965) *Man Adapting*. Yale University Press, New Haven, Conn.
- DUDA, R. O., SHORTLIFFE, E. H. (1983) *Expert systems research*. Science 220, 261.
- DUDLEY, H. A. F. (1968) *Pay-off, heuristics, and pattern recognition in the diagnostic process*. The Lancet ii, 723.
- DUERINCKX, A. J. MACOVSKI, A. (1978) *Polychromatic streak artifacts in computed tomography image*. J. Compt. Assist. Tomog. 2, 481.
- DURAN, A. M. (1975) *De la Biología a la Física*. Real Academia de Ciencias, Madrid.
- EASTON, J. D. (1983) *Huntington's chorea*. En: J. H. Stein (ed.) *Internal Medicine*. Little, Brierly and Co, Boston. pg. 879.
- ECCLES, J. C. (1957) *The Physiology of Nerve Cells*. Johns Hopkins Press, Baltimore.
- ECCLES, J. C. (1973) *The Understanding of the Brain*. Mc Graw-Hill Book Co. New York.
- ECKMAN, J. P. (1981) *Roads to turbulence in dissipative dynamical systems*. Rev. Mod. Phys. 53, 643.
- EDDINGTON, A. (1938) *The Philosophy of Physical Science*. Univ. Michigan Press; Ann Arbor, MI. pg. 11.
- EDDY, D. M., CLANTON, C. H. (1982) *The art of diagnosis*. New Eng. J. Med. 306, 1236.
- EDELSTEIN, W. A., HUSTCHINSON, J. M. S., HOHNSON, G. (1980) *Spin warp NMR imaging and applications to human whole-body imaging*. Phys. Med. Biol. 25, 751.
- EDEN, M. (1977) *Model mania*. Sciences. 17, 22.
- EDWARDS, W. (1972) *N=1: Diagnosis in unique cases*. En: J. D. Jacquez (ed.), *Computer Diagnosis and Diagnostic Methods*. Charles C. Thomas, Springfield, Ill; pg. 139.
- EDWARDS, W., GUTTENTANG, M., SNAPPER, K. A. (1975) *A decision theoretic approach to evaluation research*. En: E. L. Struening., M. Guttentang (eds.). *Handbook of Evaluation Research*. Beverly Hills, CA; 1, 139.
- EHLERS, C. L., RUSSO, P. V., MANDELL, A. J. (1983) *Architecture of rat nocturnal locomotion: a predictive descriptor of the effects of antidepressant and antimanic treatment*. Citado por Mandell, A. J. (1983).
- EINSTEIN, A. (1905) *Investigations on the Theory of Brownian Movement*. Methuen, Londres; pg. 19.

- EISENBERG, J. M. (1979) *Sociologic influences on decision-making by clinicians*. Ann. Intern. Med. 90, 957.
- EKELAND, I. (1977) *La théorie des catastrophes*. La Recherche. 8, 745.
- ELITHORN, A., JONES, D. (eds.) (1973) *Artificial and Human Thinking*. Elsevier Sci. Pub. Co. Amsterdam.
- ELSTEIN, A. S., SHULMAN, L. S., SPRAFKA, S. A. (1978) *Medical Problem Solving: An ANALYSIS of Clinical Reasoning*. Harvard University Press, Cambridge.
- ELUL, R. (1972) *Randomness and synchrony in the generation of the electroencephalogram*. En: Synchronization of EEG activity in Epilepsies. H. Petsche., M. A. B. Brazier (eds.) Benjamin New York.
- ENGBRETSON, G., REINER, A., BRECHA, N. (1981) Exp. Neurol. 198, 155.
- ENGELHARDT, H. T. (1975) *The concepts of health and disease*. En: Evaluation and Explanation in the Biomedical Science. Ed.: H. T. Engelhardt., S. F. Spicker. D. Reidel Pub., Dordrechr.
- ENGELHARDT, H. T. (1975) *The concept of health and disease in evaluation and explanation in the biomedical sciences*. En: Philosophy and Medicine. Dordrecht: Reidel, 1.
- ENGELHARDT, H. T. (ed.) (1980) *Discussion and critiques*. J. Med. Phil. 5, 4.
- ENGLE, R. L., FLEHINGER, B. J. ALLEN, S. (1976) *HEME: a computer aid to diagnosis of hematological diseases*. Acad. Med. Bull. N. Y. 52, 584.
- ENNA, S. J., BIRD, E. D., BENNETT, J. P. (1976) *Huntington's chorea: changes in neurotransmitter receptors in the brain*. New. Eng. J. Med. 294, 1305.
- EPP, E. R., WEISS, H. (1966) *Experimental study of the photon energy spectrum of primary diagnostic X-ray*. Phys. Med. Biol. 11, 225.
- EPSTEIN, I. R., KUSTIN, K., DE KEPPEL, P., ORBAN, M. (1983) *Reacciones químicas oscilantes*. Investigación y Ciencia. 80, 82.
- ERDE, E. L. (1977) *Mind-Body malady*. Journal Medicine & Philosophy. 2, 177.
- ERIKSON, E. H. (1950) *CHILDHOOD and Society*. Norton: New York.
- ERINGEN, A. C. (1962) *Nonlinear theory of continous media*. McGraw-Hill: New York.
- ERMENTROUT, G. B., COWAN, J. D. (1980) *Secondary bifurcation in neuronal nets*. Soc. Ind. Appl. Math. J. Appl. Math. 39, 323.
- ESSER, A. H., DEUTSCH, R. D. (1977) *Private and interaction territories on psychiatric wards: Studieson non-verbal communication of spatial needs*. En McGuire, M. T., Fairbanks, L. A. (eds.). Ethological Psychiatry. Grune&Stratton, New York. pg. 127.
- EVANS, C. R., ROBERTSON, A. D. J. (eds.) (1968) *Cybernetics. Key Papers*. Butterworths, London.
- EVENS, R. G. (1984) *Computed tomography - A controversy revisted*. New Eng. J. Med. 310, 1183.
- FABREGA, H. (ed) (1980) *Social and cultural perspectives on disease. Introduction*. J. Med. Phil. 5, 99.
- FABREGA, H. (1980a) *The position of psychiatric illnes in biomedical theory: A cultural analysis*. J. Med. Phil. 5, 195.

- FABRICANT, R. N., TODARO, G. J., ELDRIDGE, R. (1979) *Increased levels of a nerve-growth-factor-cross-reacting protein in "central" neurofibromatosis*. Lancet. i, 4.
- FAGAN, L. M. (1979) *Knowledge engineering for dynamic clinical settings: giving advice in the intensive care unit*. Heuristic Programming Project, Stanford Univ. Stanford, CA.
- FAIRBANKS, L. A., MCGUIRE, M. T., COLE, S. R. et. al. (1977) *The ethological study of four psychiatric wards. I. Patient, staff, and systems behaviours*. J. Psychiatr. Res. 13, 193.
- FAIRWEATHER, D. S., BRADWELL, A. R., DYKES, P. W. (1982) *Monoclonal antibodies for in-vivo localisation*. Lancet. ii, 660.
- FALK, B., HILLARP, N. A. (1959) *On the cellular localization of catecholamines in the brain*. Acta Anat. 38, 277.
- FARDON, J. C., POYDOCK, S. M. E., BASULTO, G. (1966) *Effect of magnetic fields on the respiration of malignant, embryonic and adult tissue*. Nature. 211, 433.
- FARMER, J. D. (1982) *Chaotic attractors of an infinite-dimensional dynamic system*. Phys. D4, 366.
- FARMER, J. D. (1982a) *Dimensions, Fractal measurement and chaotic dynamics*. En: H. Haken (ed). Evolution of Order and Chaos. Springer. Verlag. Berlin. pg. 228.
- FARMER, D., CRUTCHFIELD, J., FROEHLING, H., PACKARD, N., SHAW, R. (1980) *Power spectra and mixing properties of strange attractors*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 357, 453.
- FARRALL, L. A. (1979) *The history of eugenics: a bibliographical review*. Ann. Sci. 36, 111.
- FARRAR, C. T., BECKER, E. D. (1971) *Pulse and Fourier Transform NMR*. Academic Press. New York.
- FARRELL, E. J. (1978) *Preprocessing limitations of ultrasonic image reconstruction*. Proc. 1978 Conf. Pattern Recognition and Image Processing Schedules of reinforcement. Appleton-Century-Crofts. New York.
- FECHNER, G. (1966) *Elements of psychophysics*. Holt, Rinehart & Winston. New York.
- FEIGENSON, J. S., FRIES, J. F., KUNITZ, S., McSHANE, D. J., GREENBERG, S. D. (1979) *Time-oriented functional profile: Practical applications in a stroke data base model*. Arch. Physic. Med. Rehabil. 60, 512.
- FEINSTEIN, A. R. (1964) *Scientific Methodology in clinical medicine*. Annals Internal Medicine. 61, 944.
- FEINSTEIN, A. R. (1973a) *An analysis of diagnostic reasoning. I. The domains and disorders of clinical macrobiology*. J. Biol. Med. Yale. 46, 212.
- FEINSTEIN, A. R. (1973b) *An analysis of diagnostic reasoning. II. The strategy of intermediate decision*. J. Biol. Med. Yale. 46, 264.
- FEINSTEIN, A. R. (1974) *An analysis of diagnostic reasoning. III. The construction of clinical algorithms*. J. Biol. Med. Yale, 47, 5.
- FEINSTEIN, A. R. (1977) *Clinical bio-statistics. XXIX. The haze of Bayes*. Clin. Pharm. Therap. 21, 483.
- FEINSTEIN, A. R. (1983a) *An additional basic science for clinical medicine: I. The constraining fundamental paradigms*. Ann. Intern. Med. 99, 393.

- FEINSTEIN, A. R. (1983b) *An additional basic science for clinical medicine: II. The limitations of randomized trials.* Ann. Intern. Med. 99, 544.
- FEINSTEIN, A. R. (1983c) *An additional basic science for clinical medicine: III. The challenges comparison and measurement.* Ann. Intern. Med. 99, 705.
- FEINSTEIN, A. R. (1983d) *An additional basic science for clinical medicine: IV. The development of clinimetrics.*
- FEINSTEIN, A. R., RUBINSTEIN, J. F., RAMSHAW, W. A. (1972) *Estimating prognosis with aid of a conversational mode computer program.* Ann. Inter Med. 76, 911.
- FELEPPA, E. (1971) *Holography applied to biomedical research.* Advan. Biomed. Enge. Med. Phys. 4, 1.
- FERRATER MORA, J. (1979a) *Hermeneutica.* Diccionario de Filosofía. Alianza Editorial. Madrid. 2, 1493.
- FERRATER MORA, J. (1979b) *Holismo.* Diccionario de Filosofía. Alianza Editorial. Madrid. 2, 1545.
- FERSTER, C. B., SKINNER, B. F. (1957) *Schedules of Reinforcement.* Appleton-Century-Crofts. New York.
- FEYERABEND, P. (1975) *Against Method.* NLB, Londres.
- FEYNMAN, R. P. (1962) *Theory of Fundamental Processes.* Benjamin. New York.
- FEYNMAN, R. P., LEIGHTON, R. B., SANDS, M. (1963) *The Feynman Lectures on Physics. Vol. 1* Reading, M. A.: Addison-Wesley.
- FIESCHI, M., JOUBERT, M. (1982) *Sphinx'82.* Citado por M-O. Cordier, Los sistemas expertos. Mundo Científico. 34, 236.
- FEYERABEND, P. (1975) *Against Method* NLB, Londres.
- FIRTH, C. C. (1979) *Consciousness, information processing and schizophrenia.* Br. J. Psychiat. 134, 225.
- FISCHBEIN, S. (1978) *Heredity-environment interaction in the development of twins.* Int. J. Behav. Devel. 1, 313.
- FISH, B. (1977) *Neurobiologic antecedents os schizophrenia in children: Evidence for an inherited, congenital neurointegrative defect.* Arch. Gen. Psychiatry. 34, 1297.
- FISH, B., HAGIN, R. (1973) *Visual motor disorders in infants at risk for schizophrenia.* Arch. Gen. Psychiatry. 28, 900.
- FITZHUGH, R. (1961) *Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane.* Biophys. J. 1, 445.
- FITZHUG, K. G. (1973) *Some neuropsychological features of delinquent subjects.* Percept. Mot. Skills. 36, 494.
- FITZGERALD, G., STENGEL, E. (1945) *Vestibular reactivity to caloric stimulation in schizophrenics.* J. Ment. Sci. 91, 93.
- FLAHERTY, J. T., WEISFELDT, M. L., BUCKLEY, B. H. (1982) *Mechanisms of ischaemic myocardial cell damage assesed by phosphorus-31 nuclear magnetic resonance.* Circulation. 65, 561.



- FLEMINGER, J. J., DALTON, R., STANDAGE, K. F. (1977) *Handedness in psychiatric patients*. Br. J. Psychiatry. 131, 448.
- FLOR-HENRY, P., (1969) *Schizophrenic-like reactions and affective psychoses associates with temporal lobe epilepsy: Etiological factors*. Am. J. Psychiatry. 126, 400.
- FLOR-HENRY, P. (1969a) *Psychosis and temporal-lobe epilepsy: A controlled investigation*. Epilepsia. 10, 363.
- FLOR-HENRY, P. (1974) *Psychosis, neurosis and epilepsy: Developmental and gender-related effects and their aetiological contribution*. Br. J. Psychiatry. 124, 144.
- FLOR-HENRY, P. (1976) *Lateralized temporal-limbic dysfunction and psychopathology*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 820, 777.
- FLOR-HENRY, P., KOLES, Z. J., BO-LASSEN, P., YENDALL, L. T. (1975) *Studies of the functional psychoses: Power spectral EEG analysis*. ICRS. Med. Sci. 3, 87.
- FODOR, J. A. (1981) *El problema cuerpo-mente*. Investigación y Ciencia. 54, 62.
- FORRESTER, J. W. (1961) *Industrial Dynamics*. M. I. T. Press. Boston.
- FORRESTER, J. W. (1968) *Principles of Systems*. Wright-Allen Press.
- FORRESTER, J. W. (1971) *World Dynamics*. Wright-Allen Press.
- FORSTROM, L. A. (1977) *The scientific autonomy of clinical medicine*. Journal Medicine and Philosophy. 2, 8.
- FOX, J. (1977) *Medical computing and the user*. International Journal of Man-Machine Studies. 9, 669
- FRACKOWIAK, R. S. J., LENZI, G. L., JONES, T., HEATHER, J. D. (1980) *Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using <sup>15</sup>O and positron emission tomography: theory, procedure and normal values*. J. Comput. Assist. Tomogr. 4, 727.
- FRANCO, L., SPERRY, R. W. (1977) *Hemispheric lateralization for cognitive processing of geometry*. Neuropsychol. 15, 107.
- FRANK, R. L. (1954) *The organized adaptive aspect of the depression-elation response*. En Hock, P. H., Zubin, J. (eds.). Depression. Grune&Stratton, New York. pg. 51.
- FREDERICKS, R. S., FINKEL, P. (1978) *Schizophrenic performance on Halstead-Reitan Battery*. J. Clin. Psychol. 34, 26.
- FREEDMAN, D. G. (1979) *Human Sociobiology*. Free Press of Glencoe, New York.
- FREEMAN, W. J. (1975) *Mass Action in the Nervous System*. Academic Press. New York.
- FREUD, S. (1949) *New Introductory Lectures on Psychoanalysis*. The Hogarth Press. London.
- FREUD, S. (1958) *Inhibitions, symptoms, and anxiety*. En: Standard Edition. Hogarth, Londres. 20, 77.
- FREUD, S. (1963) *Introductory lectures on Psycho-Analysis*. En Standard Edition. Hogarth Press, London. vol. 16.
- FREY, K. A., WIELAND, D. M., BROWN, L. E., ROGERS, W. L., AGRANOFF, B. W. (1981) *Development of a tomographic myelin scan*. Ann. Neurol. 10, 214.
- FRIED, C. (1974) *Medical Experimentation: Personal Integrity and Social Policy*. North-Holland Pub. Co. Amsterdam.

- FRIED, C. (1975) *Rights and health care-Beyond equity and efficiency*. New Eng. J. Med. 293, 241.
- FRIEDMAN, R. B., GUSTAFSON, D. H. (1977) *Computers in clinical medicine: A critical review*. Comparative Biomedical Research. 8, 199.
- FRIES, J. F. (1972) *Time-oriented patient records and computer databank*. J. Amer. Med. Ass. 222, 1536.
- FRIES, J. F. (1976) *A data bank for the clinician? (Editorial)*. New Eng. J. Med. 294, 1400.
- FRIES, J. F. (1984) *The chronic disease data bank: First principles to future directions*. J. Med. Phil. 9, 161.
- FROEHLING, H., CRUTCHFIELD, J. P., FARMER, D., PACKARD, N. H., SHAW, R. (1981) *On determining the dimension of chaotic flows*. Phys. D3, 605.
- FROHLICH, H. (1969) *Quantum mechanical concepts in biology*. En: M. Marois (ed). Theoretical Physics and Biology. North-Holland. Pub. Co. pg. 13.
- FUCHS, V. R. (1976) *Concept of health-an economist's perspective*. J. Med. Phil. 1, 229.
- GABILLARD, R. (1951) *Resonance nucléaire mesure du temps de relaxation T2 en présence d'une inhomogénéité de champ magnétique supérieure à la largeur de raie*. CR Acad. Sci. Paris. 232, 1551.
- GABILLARD, R. (1952) *A steady state transient technique in nuclear resonance*. Phys. Rev. 85, 694.
- GADIAN, D. G. (1982) *Nuclear Magnetic Resonance and its application to Living Systems*. Clarendon Press. Oxford.
- GADIAN, D. G. (1983) *Whole organ metabolism studied by NMR*. Ann. Rev. Biophys. Bioengin. 12, 69.
- GADIAN, D. G., RADDA, G. K., ROSS, B. D. (1981) *31P NMR examination of a myopathy*. Lancet ii, 774.
- GADO, M., PHELPS, M. (1975) *The peripheral zone of increased density in cranial computed tomography*. Radiology. 117, 71.
- GAFFAR, S. A., PANT, K. D., SHOCHAT, D. (1981) *Experimental studies of tumor radioimmuno-detection using antibody mixtures against carcinoembryonic antigen (CEA) and colon-specific antigen-p (CSAp)*. Int. J. Cancer. 27, 101.
- GAINOTTI, G. (1972) *Emotional behaviour and hemispheric side of the lesion*. Cortex. 8, 41.
- GALABURDA, A. M., SANIDES, F., GESCHWIND, N. (1978) Arch. Neurol. 35, 812.
- GALBRAITH, G. C. (1967) *The effect of prior EEG "coupling" upon the visual evoked response*. IEEE Trans. Bio-Med. Eng. 14, 223.
- GALIN, D. DIMOND, R., HERRON, J. (1977) *Development of crossed and uncrossed tactile localisation of the fingers*. Brain Lang. 4, 558.
- GALZIGNA, L. (1980) *The possible molecular basis for memory processes in the central nervous system*. Mol. Aspects Med. 3 (1), 1.
- GARCIA-BELLIDO, A. (1984) *Hacia una gramática genética*. Real Academia de Ciencias, Madrid.
- GARCIA-SANTESMASES, J. (1961) *Automática, Cibernética y automatización*. Real Academia de Ciencias, Madrid.
- GARDNER, J. W. (1970) *The recovery of Confidence*. W. W. Norton, New York.

- GARFINKEL, A. (1983) *A mathematics for physiology*. Am. J. Physiol. 245, R455.
- GARFINKEL, D. (1982) *Complex biological models: their construction and effective use*. Math. Comp. Simulat. 24, 425.
- GARROD, A. E. (1908) *Inborn errors of metabolism (Croonian Lectures)* Lancet ii: 1-7; 73-79; 142-148; 214-220.
- GARROD, A. E. (1923) *Inborn Errors of Metabolism*. Oxford. Londres.
- GARVEY, M., MUTTON, D. E. (1973) *Sex chromosome aberrations and speech development*. Arch. Dis. Childhood. 48, 937.
- GASTAUT, H. (1957) *The role of the reticular formation in establishing conditioned reactions*. En Jasper, W. H., (ed.). Reticular Formation of the Brain. Little, Brown and Co., Boston. pg. 561.
- GAYRAL, L. (1974) *Bulletin de la Société francaise pour l'étude du comportement animal*. Fasc. 61.
- GAZZANIGA, M. S. (1970) *The Bisected Brain*. Appleton-Century-Crofts. New York.
- GAZZANIGA, M. S. (1974) *Cerebral dominance viewed as a decision system*. En Dimond, S., Beaumont, J. G. (eds.). Hemisphere Function in the Human Brain. Paul Elek, London.
- GEFFAN, G. (1976) *Development of hemispheric specialisation for speech perception*. Cortex. 12, 337.
- GEIST, V. (1978) *Life Strategies, Human Evolution, Environmental Design*. Springer-Verlag, New York.
- GELBARD, A. S., BENUA, R. S., REIMAN, R. E. (1980) *Imaging of the human heart after administration of L-(N13) glutamate*. J. Nucl. Med. 21, 988.
- GERARD, G., ROSSI, D. R. (1984) *Nuclear magnetic resonance imaging of the brain*. Hospital Practice. 19, 143.
- GERBER, G. L. (1980) *Central oscillators responsible for sympathetic nerve discharge*. Am J. Physiol. 29, H143.
- GESCHWIND, N. (1979) *Especializaciones del cerebro humano*. Investigación y Ciencia. 38, 128.
- GESCHWIND, N., LEVITSKY, W. (1969) *Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region*. Science. 161, 186.
- GERSTEIN, G. L., MANDELBROT, B. (1964) *Random walk models for the spike activity of a single neuron*. Biophys. J. 4, 41.
- GETTINS, P., POTTER, M., RUDIKOFF, S. (1977) *Investigation of hapten-antibody interactions in McPC603 by 1H and 31P NMR spectroscopy*. FEBS Letters. 84, 87.
- GINSBERG, A. S. (1972) *The diagnostic process viewed as a decision problem*. En: J. A. Jacquez (ed.): Computer Diagnosis and Diagnostic Methods. Springfield. Ill.: Charles C. Thomas.
- GINSBURG, B. E. (1978) *The genetics of social behaviour*. En Bateson, P. G., Klopfer, P. H. (eds.). Perspectives in Ethology. Plenum Publishing Corp., New York. pg. 1.
- GLANSDORFF, P. PRIGOGINE, I. (1971) *Thermodynamics of Structure, Stability and Fluctuations*. Wiley-Interscience: New York.
- GLASS, L., MACKEY, M. C. (1979) *Pathological conditions resulting from instabilities physiological control systems*. Ann. NY Acad. Sci. 16, 214.
- GLASSMAN, R. B. (1977) *How can so little brain hold so much knowledge? Applicability of the principle of nature selection to mental processes*. Psychol. Rec. 2, 393.

- GLICK, S. D., JERUSSI, T. P., WATERS, D. H., GREEN, J. P. (1974) *Amphetamine-induced changes in striatal dopamine and acetylcholine levels and relationship to rotation (circling behaviour) in rats*. *Biochem. Pharmacol.* 23, 3223.
- GLICK, S. D., ROSS, D. A. (1981) *Right-sided population bias and lateralization of activity in normal rats*. *Brain Res.* 205, 222.
- GLOVER, T. W. (1981) *FUdR induction of the X-chromosome fragile site: Evidence for the mechanism of folic acid and*. *Am. J. Human Genet.* 33, 234.
- GLOVER, G. H., SHARP, J. L. (1977) *Reconstruction of ultrasound propagation speed distribution in soft tissue: time-of-flight tomography*. *IEEE Trans. Sonics and Ultrasonics* SU-24,.
- GOITEN, M. (1972) *Three dimensional density reconstruction from a series of two dimensional projections*. *Nucl. Instrum. Methods.* 101, 509.
- GOLD, B., RADER, C. M. (1969) *Digital Processing of Signals*. McGraw-Hill, New York.
- GOLDBERG, B. B., KOTLER, M. N., ZISKIN, M. C., WAXMAM, R. D. (1975) *Diagnostic uses of Ultrasound*. Grune & Stratton; New York.
- GOLDBETER, A. (1980) *Models for oscillations and excitability in biochemical systems*. En: *Mathematical Models in Molecular and Cellular Biology*. L. A. Segel (ed.). Cambridge Univ. Press. UK, Cambridge. pg. 250.
- GOLDBETER, A., DECROLY, O. (1983) *Temporal self-organization in biochemical systems: periodic behaviour vs. chaos*. *Am. J. Physiol.* 245, R478.
- GOLDBETER, A., KAPALN, S. R. (1976) *Oscillatory enzymes*. *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* 5, 449.
- GOLDBETER, A., SEGEL, A., (1980) *Control of developmental transitions in the cycling AMP signalling system of Dictyostelium discoideum*. *Differentiation.* 17, 127.
- GOLDEN, C. J. (1976) *Identification of brain disorder by the Stroup color and word test*. *J. Clin. Psychol.* 32, 654.
- GOLDENBERG, D. M. (1983) *Tumor imaging with monoclonal antibodies*. *J. Nucl. Med.* 24, 360.
- GOLDFOOT, D. A., (1977) *Sococultural behaviors of nonhuman primates during development and maturity*. En Schrier, A. M. (ed.). *Behavioral Primatology, Advances in Research and Theory*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, N. J.
- GOLDMAN, L., SAYSON, R., ROBBINS, S., COHN, L. H., TETTMAN, M., WEISBERG, M. (1983) *The value of the autopsy in three medical era* *New Eng. J. Med.* 308, 1000.
- GOLDMAN, L., WEINBERG, M. (1982) *A computer-derived protocol to aid in the diagnosis of emergency room patients with acute chest pain*. *New eng. J. Med.* 307, 588.
- GOLDSTEIN, A. S. (1967) *The Insanity Defense*. New Haven, Conn.: University Press. Yale.
- GOLDSTEIN, L. (1975) *Interhemispheric EEG amplitude analysis in man under various behavioral states*. En Matejcek, M., Schenk, G. K. (eds.). *Quantitative Analysis of the EEG: Methods and Applications*. AEG-Telefunken, Konstanz.
- GOLDSTEIN, R. A., KLEIN, M. S., SOBEL, B. E. (1980) *Detection of myocardial ischemia before infarction, based on accumulation of labeled pyruvate*. *J. Nucl. Med.* 21, 1101.
- GOLDSTEIN, L., MURPHREE, H. B., SUGERMAN, A. A., et al. (1963) *Quantitative electroencephalographic analysis of naturally occurring (schizophrenic) and drug-induced psychotic states in human males*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 4, 10.

- GOLDSTEIN, L. A., SUGERMAN, A. A., STOLBERG, H. (1965) *Elewctrocerebral activity in schizophrenics and non-psychotic subjects: Quantitative EEG amplitude analysis*. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 19, 350.
- GOLDSTEIN, R. A., KLEIN, M. S., WELCH, A. (1980) *External assesment of myocardial metabolism with C-11 palmitate in vivo*. *J. Nucl. Med.* 21, 342.
- GOMEZ, F., CHANDRASEKARAN, B. (1981) *Knowledge organization and distribution for medical diagnosis*. *IEEE Trans. Systems, Man & Cybernet.* SMC-11, 34.
- GONDER, A. (1982) *High frequency resonance mechanisms in the electrical activity of the cat inferior colliculus*. *Int. J. Neurosci.* 16, 173.
- GONDER, A., BASAR, E. (1978) *Evoked frequency stabilization in the electric activity of the cat brain*. *Biol. Cybern.* 31, 193.
- GOOSENS, W. K. (1980) *Values, health and medicine*. *Phil. Sci.* 47, 100.
- GORDON, R. E., HANLEY, P. E., SHAW, D. (1980) *Localization of metabolites in animal using 31P topical magnetic resonance*. *Nature* 287, 736.
- GORRY, G. A. (1973) *Computer-assisted clinical decision making*. *Meth. Informat. Med.* 12, 45.
- GORRY, G. A., BARNETT, G. O. (1968) *Experience with a model of sequential diagnosis*. *Comput. Biomed. Res.* 1, 490.
- GORRY, G. A., KASSIRER, J. P., ESSING, A. SCHWARTZ, W. B. (1973) *Decision analysis as the basis for computer-aided management of acute renal failure*. *Am. J. Med.* 55, 473.
- GORRY, G. A., SILVERMAN, H., PAUKER, S. G. (1978) *Capturing clinical expertise: A computer program that considers clinical responses to digitals*. *Am. J. Med.* 64, 452.
- GOTTESMAN, I. I., SHIELDS, J. (1972) *Schizophrenia and Genetics: A Twin Study Vantage Point*. Academic Press, New York.
- GOTTESMAN, I. I., SHIELDS, J. (1982) *Schizpphrenia, the epigenetic puzzle*. Cambridge University Press, Cambridge.
- GOTTLIEB, J. E., PAUKERS, S. G. (1981) *Wheter or not to administer amphotericin to an immunosuppressed patient with hematologic malignancy and undiagnosed fever*. *Med. Decision Making* 1, 75.
- GOULD, K. L., GOLDSTEIN, R. A. (1984) *Cardiovascular imaging: metabolic and functional*. *Hospital Practice* 19 (1), 115.
- GOULD, L., SCHELBERT, H. R., PHELPS, M. E. (1979) *Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. V. Detection of 47 percent diameter coronary stenoses with intravenous nitrogen-13 ammonia and emission computed tomography in intact dogs*. *Am. J. Cardiol.* 43, 200.
- GRAHAM, F. K., LEAVITT, L. A., STROCK, B. D., BROWN, I. W. (1978) *Precocious cardiac orienting in a human anencephalic infant*. *Science.* 199, 322.
- GRAHN, A. (ed) (1980) *Clinical Research: elements for a prognosis*. *Perspect. Biol. Med.* 23 (2), 2.
- GRANT, E. C. (1968) *An ethological description of non-verbal behaviour during interviews*. *Br. J. Med. Psychol.* 41, 177.

- GRASTYAN, E. (1959) *The hippocampus and higher nervous activity*. En Brazier, M. (ed.). Transactions of the 2nd. Conference on the Central Nervous System and Behavior. Josiah Mecey Jr. Foundation, New York. pg. 119.
- GREEN, M. (1956) *Boltzman equation from the statistical mechanical point of view*. J. Chem. Phys. 25, 836.
- GREEN, P. (1978) *Defective interhemispheric transfer in schizophrenia*. J. Abnorm. Psychol. 87, 472.
- GREENLEAF, J. F., JOHNSON, S. A., LEE, S. L., HERMAN, G. T., WOOD, E. H. (1974) *Algebraic reconstruction of spatial distributions of acoustic absorption within tissue from their two dimensional acoustic projections*. En: Acoustical Holography. Plenum Press. New York. 5, 591.
- GREENLEAF, J. F., JOHNSON, S. A., WAMOYA, W. F., DUCK, F. A. (1975) *Algebraic reconstruction of spatial distributions of acoustic velocities in tissue from their time-of-flight profiles*. En: Acoustical Holography. Plenum Press. New York. 6, 71.
- GREGORY, I., SMELTZER, D. J. (1977) *Psychiatry-Essentials of Clinical Practice*. Little, Brown and Co., Boston.
- GREIDANUS, T. B. W. (1982) *Disturbed behaviour and memory of the Brattleboro rat*. Ann. New York Acad. Sci. 394, 655.
- GRENE, M. (1974) *The Knower and the Know*. University of California Press. Berkeley.
- GRILLNER, S. (1976) *Some aspects on the descending control of the spinal circuits generating locomotor movements*. En: R. M. Herman, S. Grillner, P. S. G. Stein (eds). Neural Control of Locomotion. Plenum Press. New York.
- GROOT, A. D. (1969) *Methodology*. The Hague; Mouton.
- GROSSMAN, S., THOMAE, S. (1977) *Invariant distributions and stationary correlation function of one-dimensional discrete processes*. Z. Naturforsch. A32, 1353.
- GRUBB, R. L., RAICHLE, M. E., HIGGINS, C. S., EICHLING, J. O. (1978) *Measurement of regional cerebral blood volume by emission tomography*. Ann. Neurol. 4, 322.
- GRUNBAUM, S. A. (1981) *Reconstruction with arbitrary directions: dimension two and three*. En: G. T. Herman, F. Natterer (eds). Mathematical Aspects of Computerized Tomography. Springer. Berlin.
- GRUZELIER, J. H. (1973) *Bilateral asymmetry of skin conductance orienting activity and levels in schizophrenics*. Biol. Psychiatry. 1, 22.
- GRUZELIER, J. H., HAMMOND, N. (1976) *Schizophrenia: A dominant hemisphere temporal-limbic disorder?* Res. Commun. Psychol. Psychiatr. Behav. 1, 33.
- GRUZELIER, J. H., HAMMOND, N. V. (1978) *The effect of chlorpromazine upon psychophysiological, endocrine, and information measures in schizophrenia*. J. Psychiatr. Res. 14, 167.
- GRUZELIER, J. H., MEDNICK, S., SCHULSINGER, F. (1979) *Lateralized impairments in the W. I. S. C. profiles of children at genetic risk for psychopathology*. En Gruzelier, J. J., Flor-Henry, P. (eds.). Hemisphere Asymmetries of function in Psychopathology. Elsevier, Amsterdam.
- GRUZELIER, J. H., VENABLES, P. H. (1972) *Skin conductance orienting activity in a heterogeneous sample of schizophrenics*. J. Nerv. Ment. Dis. 155, 277.
- GRUZELIER, J. H., VENABLES, P. H. (1973) *Skin conductance responses to tones with and without attentional significance*. Neuropsychologia 11, 221.

- GUILLEMIN, R., VARGO, T., ROSSIER, J., et al. (1977) *B-endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland*. Science. 197, 1367.
- GUPTA, R. K., GUPTA, P. (1982) *Direct observation of resolved resonances from intra and extracellular sodium-23 in NMR studies of intact cells and tissues using dysprosium (III) tripolyphosphate as paramagnetic shift reagent*. J. Magn. Reson. 47, 344.
- GUPTA, R. K., MOORE, R. D. (1980) *31-P NMR studies of intracellular free Mg in intact frog skeletal muscle*. J. Biol. Chem. 255, 3987.
- GUR, R. E. (1977) *Motoric laterality imbalance in schizophrenia: A possible concomitant of the left hemisphere dysfunction*. Arch. Gen. Psychiatry. 34, 33.
- GUR, R. E. (1978) *Left hemisphere dysfunction and left hemisphere overactivation in schizophrenia*. J. Abnorm. Psychol. 87, 226.
- GUR, R. E. (1979) *Cognitive concomitants of hemispheric dysfunction in schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry. 36, 269.
- GUREL, O., ROSSLER, O. (1979) *Bifurcation theory and applications in scientific disciplines*. Ann. NY. Acad. Sci. 316.
- GUTH, E. (1969) *Brownian motion and indeterminacy relations*. Adv. Chem. Phys. 15, 363.
- GUTOWSKY, H. S., McCALL, D. W., SLICHTER, C. P. (1951) *Coupling among nuclear magnetic dipoles in molecules*. Phys. Rev. 84, 589.
- HAAN, N. (1963) *Proposed model of ego functioning: Coping and defense mechanisms in relationship to IQ change*. Psychol. Monogr. 77, 1.
- HAASE, A., HANICKE, W., FRAHM, W., MATTHAEI, D. (1983) *Surface coil NMR in diagnosis*. Lancet ii, 1082.
- HABERDITZL, W. (1967) *Enzyme activity in high magnetic fields*. Nature 213, 72.
- HAHN, E. L. (1950) *Spin echoes*. Phys. Rev. 80, 580.
- HAHN, E. L., MAXWELL, D. E. (1951) *Chemical shift and field independent frequency modulation of the spin echo envelope*. Phys. Rev. 84, 1246.
- HAKEN, H. (1973) *Cooperative phenomena in systems far from thermal equilibrium*. En: M. Marois (ed). From theoretical physics to Biology. S. Karger. Basel. pg. 35.
- HAKEN, H. (1983) *Synergetics. An Introduction (3 rd. ed)* Springer-Verlag. Berlin.
- HAKEN, H. (1983a) *Advanced Synergetics. Instability Hierarchies of Self-Organizing Systems and Devices*. Springer-Verlag. Berlin.
- HAKEN, H. (1984) *Synergetics*. En: M. G. Velarde (ed). Non-Equilibrium Cooperative Phenomena in Physics and Related Fields. NATO-ASI-Physics Series. Plenum Press. New York.
- HALDANE, J. S. (1923) *Mechanism, Life and Personality*. E. P. Dutton. 2nd. ed. New York.
- HALL, E. L. (1979) *Computer Image Processing and Recognition*. Academic Press. New York.
- HALLET, S., GREEN, P. (1983) *Possible defects of interhemispheric integration in children of schizophrenics*. J. Nerv. Mental Dis. 171, 421.
- HALLSTROM, T., SAMUELSSON, S., BALLDIN, J., WALINDER, J., BENGSTSSON, C., NYSTROM, E., ANDERSEN, B. (1983) *Abnormal dexamethasone suppression test in normal females*. Br. J. Psychiat. 142, 489.

- HAMILTON, W. D. (1964) *The genetical evolution of social behaviour*. J. Theor. Biol. 7, 1.
- HAMMOND, N. V., GRUZELIER, J. H. (1978) *Laterality, attention and rate effects in the auditory temporal discrimination of chronic schizophrenics: The effect of treatment with chlorpromazine*. Q. J. Exp. Psychol. 30, 891.
- HANLEY, P. (1984) *Magnets for medical applications of NMR*. British Med. Bull. 40, 125.
- HARDIN, G. (1968) *The tragedy of the commons*. Science 162, 1243.
- HARDING, G. (1983) *X-ray imaging with scattered radiation*. Citado por: Bates, H. T., Garden, K. L., Peters, T. M.
- HARE, E. H., PRICE, J. S., SLATER, E. T. O. (1972) *Fertility in obsessional neurosis*. Br. J. Psychiatry. 121, 197.
- HARLOW, H. F. (1958) *The nature of love*. Am. Psychol. 13, 673.
- HARLOW, H. F. (1961) *The development of affectional patterns infant monkeys*. En Foss, B. M. (ed) *Determinants of Infant Behavior*. John Wiley & Sons, New York, pg. 75.
- HARLOW, H. F., MEARS, C. (1979) *The Human Model: Primate Perspectives*. Jhon Wiley & Sons, New York.
- HAROLD, F. (1982) *Models' limits suggest reflexivity in nature*. Am. J. Physiol. 242, R167.
- HASELGROVE, J. C., SUBRAMANIAN, V. H., LEIGH, J. S. (1983) *In vivo one dimensional imaging of phosphorus metabolites by phosphorus-31 nuclear magnetic resonance*. Science 220, 1170.
- HAUSER, S. L., DeLONG, G. R. ROSMAN, N. P. (1975) *Pneumographic findings in the infantile autism syndrome*. Brain, 98, 667.
- HEATON, R. K., BAADE, L. E., JOHNSON, K. L. (1978) *Neuropsychological test results associated with psychiatric disorders in adults*. Psycholl. Bull. 85, 141.
- HECAEN, H. (1962) *Clinical symptomatology in right and left hemispheric lesions*. En: Interhemispheric Relations and Cerebral Dominance. V. B. Mountcastle (ed). Johns Hopkins Press, Baltimore.
- HECHT, F., HECHT, B. K., GLOVER, T. W. (1981) *Fragile sites and X-linked retardation*. Hospital Practice 16 (11), 81.
- HECHT, F., KAISER-McCAW, B. (1980) *Inducing fragile sites to express themselves*. Am. J. Human Genet. 32, 626.
- HEELAN, P. A. (1967) *Horizon, objectivity and reality in physical sciences*. International Philosophic Quaterly 7, 375.
- HEELAN, P. A. (1972) *Hermeneutic of experimental science in the contex of the life-world*. Philosophia Mathematica 9, 101.
- HEELAN, P. A. (1977) *The nature of clinical science*. Journal Medicine & Philosophy 2, 20.
- HEILMAN, K. M., WATSON, R. T. (1977) *The neglect syndrome - a unilateral defect of orienting response*. En: S. Harnad, R. W. Doty, L. Goldstein, J. Jaynes, G. Krauthamer; *Lateralitation in the Nervous System*. Academic Press. New York. pg. 285.
- HEISENBERG, W. (1961) *Einführung in die Theorie der Elementarteilchen*. Univ. Munchen. Munchen. FRG.



- HEISS, W. D., KLOSTER, G., VYSKA, K. (1981) *Regional cerebral distribution of 11C-methyl-D-glucose compared with computed tomography perfusion patterns in stroke*. J. Cereb. Blood Flow Metab. 1 (suppl), S506.
- HELLER, J. H. (1970) *Cellular effects of microwave radiation*. En: S. F. Clearly (ed): Biological Effects and Health Implications of Microwave Radiation. US Dept. Health, Education and Welfare. Report No. BRH/DBE. Symp. Proc. Richomnd, VA. 70-2, 116.
- HEMPEL, C. G. (1965) *Aspects of Scientific Explanation*. Free Press. New York.
- HEMPEL, C. G. (1966) *Philosophy of Natural Science* Englewood Cliffs: Prentice-Hall.
- HEMPEL, C. G. (1979) *La Explicación Científica*. Paidós. Buenos Aires.
- HENDERSON, R. P., WEBSTER, J. G. (1978) *An impedance camer for spatially specific measurement of the torax*. IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-25, 250.
- HENDERSON, S. (1977) *Do support systems prevent psychiatric disorders?* Med. J. Aust. 1, 662.
- HENDERSON, S. (1977a) *The social network, support and neurosis: The function of attachment in adult life*. Br. J. Psychiatry. 131. 185.
- HENDERSON, S. DUNCAN-JONES, P. McAULEY, H., RITCHIE, K. (1978) *The patient's primary group*. Br. J. Psychiatry. 132, 74.
- HENZE, E., GROSSMAN, R. G., NAJAFI. (1982) *Measurement of C-11 palmitate Kinetics after metabolic interventions in normal and patients with cardiomyopathy using positron emission computed tomography*. Am J. Cardiol. 49, 1023.
- HENZE, E., PERLOFF, J. K., SCHELBERT, H. R. (1981) *Alterations of regional myocardial perfusion and metabolism in Duchenn's muscular dystrophy (DMD) detecte by positron computed tomography (PCT)*. Circulation 64 (suppl. IV), 279.
- HENZE, E., SCHELBERT, H. R., BARRIO, J. (1982) *Evaluation of myocardial metabolism with N-13 and C-11 labeled amino acis and positron computed*. J. Nucl. Med. 23, 671.
- HERBSR, D. S. (1980) *Nonspecific X-linked mental retardation: II. The frequency in British Columbia*. Am. J. Med. Genet. 7, 461.
- HERFKENS, R., DAVIS, P., CROOKS, L. (1981) *Nuclear magnetic resonance imaging of the abnormal live rat and correlations with tissue characteristics*. Radiology 141, 211.
- HERMAN, G. T. (1981) *Three-dimensional imaging from tomograms*. En: K. H. Hohne (ed.): Digital Image Processing in Medicine, Springer, Berlin. pg. 93.
- HERMAN, G. T., LASHMINARAYANAN, A. V., NAPARSTEK, A., RITMAN, E. L., ROBB, R. A., WOOD, E. H. (1976) *Rapid computerized tomography*. Med. Data. Process. 582.
- HERMAN, G. T., LIU, H. K. (1979) *Three-dimensional display of human organs from computed tomograms*. Comput. Graph. Image. Proces. 9, 21.
- HERMAN, G. T., NAPARSETEK, A. (1977) *Fast image reconstruction based on a Radon inversion formula appropriate for rapidly collected data*. SIAM J. A. Appl. Math. 33, 511.
- HERMAN, G. T., ROWLAND, S. (1971) *Resolution in ART: An experimental investigation of the resolving power of an algebraic picture reconstruction techique*. J. Theor. Bio. 33, 213.
- HERRICK, C. J. (1933) *The functions of the oflactory parts of the cerebral cortex*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 19, 7.

- HESS, B., BOITEUX, A. (1971) *Oscillatory phenomena in biochemistry*. Annu. Rev. Biochem. 40, 237.
- HESSLOW, G. (1981) *Causality and determinism*. Phil. Sci. 48, 591.
- HESTON, L. L. (1970) *The genetics of schizophrenic and schizoid disease*. Science. 167, 249.
- HIATT, H. H. (1975) *Protecting the medical composites: who is responsible?* J. Med. New Eng. 293, 235.
- HIER, D. B., LeMAY, M., ROSENBERGER, P. B. (1978) *Autism: Association with reversed cerebral asymmetry*. Neurology. New York. 28, 348.
- HIER, D. B., LeMAY, M., ROSENBERGER, P. B., PERLO, V. P. (1978) *Developmental dyslexia: Evidence for a subgroup with a reversal of cerebral asymmetry*. Arch. Neurol. 35, 90.
- HILLBOM, E. (1960) *After-effects of brain-injured: Research on the symptoms causing invalidism of persons in Finland having sustained brain-injuries during the wars of 1939-1940 and 1941-1944*. Acta Psychiatr. Neurol. Scand. (Suppl). 142.
- HINDE, R. A. (1974) *Biological Bases of Human Social Behavior*. McGraw-Hill, New York.
- HINSHAW, W. S. (1974) *Spin mapping: the application of moving gradients to NMR*. Phys. Lett. 48 (A), 87.
- HINSHAW, W. S. (1976) *Imaging formation by NMR: The sensitive point method*. J. Appl. Phys. 47, 3709.
- HINSHAW, W. S., BOTTOMLEY, P. A., HOLLAND, G. N. (1977) *Radiographic thin-section image of the human wrist by nuclear magnetic resonance*. Nature. 270, 722.
- HINSHAW, W. S., LENT, A. H. (1983) *An introduction to NMR imaging: from the Bloch equation to the imaging equation*. Proc. IEEE. 71, 338.
- HIRSCH, J. E., HUBERMAN, B. A., SCALAPINO, D. J. (1982) *Theory of intermittency* Phys. Rev. A25, 519.
- HITCH, G. J. (1984) *Working memory*. Psychol. Med. 14, 265.
- HODGKIN, A. L., HUXLEY, A. F. (1952) *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*. J. Physiol. 117, 500.
- HOFFMAN, E. J., PHELPS, M. E., MULLANI, N. A., HIGGINS, C. S., TERPOGOSSIAN, M. M. (1976) *Design and performance characteristics of a whole body transaxial tomography*. J. Nucl. Med. 17, 493.
- HOFFMAN, E. J., PHELPS, M. E., WEISS, E. S. (1977) *Transaxial tomographic imaging of canine myocardium with 11c palmitic acid*. J. Nucl. Med. 18, 57.
- HOFSTADTER, D. R. (1979) *Godel, Escher, Bach: an eternal golden braid*. Vintage. New York.
- HOKFELT, T., JOHANSSON, O., LJUNGDAHL, A., LUNDBERG, J. M., SCHULTZBERG, M. (1980) *Peptidergic neurons*. Nature. 284, 515.
- HOLLAND, G. N. (1983) *Systems engineering of a whole body proton magnetic resonance imaging system*. En: C. L. Partain, A. E. Janes, F. D. Rollo (eds.). Nuclear Magnetic Resonance imaging: W. B. Saunders, Philadelphia. pg. 128.
- HOLLOWAY, R. (1980) Am. J. Phys. Anthropol. 53, 285.
- HOLMAN, B. L., SONNEBLICK, E. H., LESCH, M. (eds.) (1979) *Principles of cardiovascular nuclear medicine*. Grune & Stratton, Inc. New York.

- HOLMES, P. (ed.) (1980) *New Approaches to Non-Linear Problems in Dynamics*. Soc. Ind. Appl. Math. Philadelphia, PA.
- HOLMES, E. W., McDONALD, J. A., McCORD, M. M., WYNGAARDEN, J. B., KELLEY, W. N. (1973) *Human glutamine phosphoribosylpyrophosphate amidotransferase: Kinetic and regulatory properties*. *J. Biol. Chem.* 248, 144.
- HOMMES, O. R., PANHUYSEN, L. H. H. M. (1971) *Depression and cerebral dominance: A study of bilateral intracarotid amytal in eleven depressed patients*. *Psychiatr. Neurol. Neurochir.* 74, 259.
- HORN, B. K. P. (1978) *Density reconstruction using arbitrary ray sampling scheme*. *Proc. IEEE.* 66, 551.
- HORNUNG, J. (1980) *Carnap's inductive probabilities as a contribution to decision theory*. *Metamedicine.* 1, 325.
- HOUGHTON, G. (1966) *Academic learning. A variational model*. *Bulletin of Mathematical Biophysics.* 28, 75.
- HOUGHTON, G. (1967) *Optimal models for social change*. *Bulletin of mathematical Biophysics.* 29, 841.
- HOUGHTON, G. (1968) *A systems-mathematical interpretation of psychoanalytic theory*. *Bulletin of Mathematical Biophysics.* 30, 61.
- HOUGHTON, G. (1969) *A lie group topology for normal and abnormal human behavior*. *Bulletin of Mathematical Biophysics.* 31, 275.
- HOUGHTON, G. (1979) *Mathematical principles of personality development*. Citado por G. Houghton (1980).
- HOUGHTON, G. (1980) *A systems-tensorial interpretation of psychomedical concepts*. *Metamedice.* 1, 225.
- HOULT, D. I. (1979) *The solution of the Bloch equations in the presence of a varying B1 field: an approach to selective pulse analysis*. *J. Mag. Res.* 35, 69.
- HOULT, D. I. (1982) *RF coil technology in NMR scanning*. En: R. C. Witcofski, N. Karstaedt, C. C. Partain (eds.). *Proc. Intern. Symp. NMR Imaging*; Winston-Salem; pg. 33.
- HOULT, D. I. (1984) *NMR imaging techniques* *Br. Med. Bull.* 40, 132.
- HOULT, D. I., BUSBY, S. J. W., GADIAN, D. G., RADDA, G., RICHARDS, R. E., SHEELY, P. J. (1974) *Observation of tissue metabolites using 31P nuclear magnetic resonance*. *Nature.* 252, 285.
- HOULT, D. I., LAUTERBUR, P. C. (1979) *The sensitivity of the zeugmatographic experiment involving human samples*. *J. Mag. Res.* 34, 435.
- HOUNSFIELDS, G. N. (1972) *A method of apparatus for examination of a body by radiation such as X-ray or gamma radiation*. The Patent Office, Patent Specification, Londres, 1, 283.
- HOUNSFIELD, G. N. (1973) *Computerized transverse axial scanning (tomography) Part 1. Description of system*. *J. Radiol. British.* 46, 1016.
- HOWARD, W. J., KERSON, L. A., APPEL, S. H. (1970) *Synthesis de novo of purines in slices of rat brain and liver*. *J. Neurochem.* 17, 121.
- HOWE, K. R., HOLMES, M., ELSTEIN, A. S. (1984) *Teaching clinical decision making*. *J. Med. Phil.* 9, 215.

- HSIEH, R. C., WEE, W. G. (1976) *On methods of three-dimensional reconstruction from a set of radioisotope scintigrams*. IEEE. Trans. Syst. Man. Cybern. SMC-6, 854.
- HUANG, A. T., EAGLE, M. E., ELDER, J. A., KINN, J. B., WARD, T. R. (1977) *The effect of microwave radiation (2450 MHz) on the morphology and chromosomes of lymphocytes*. Radio Sci. 12, 173.
- HUANG, S., PHELPS, M., CARSON, R. (1981) *Tomographic measurement of local cerebral blood flow in man with 0-15 water*. J. Cereb. Bolld Flow Meta. 1 (suppl. 1), S31.
- HUANG, S. C., PHELPS, M. E., HOFFMAN, E. J., SIDERIS, K., SELIN, C. J., KUHL, D. E. (1980) *Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man*. Am. J. Physiol. (1980)
- HUFFINE, C. L., CLAUSEN, J. A. (1979) *Madness and work: Short and long term effects of mental illness on occupational careers*. Soc. Forces. 57, 1049.
- HUTCHISON, J., SUTHERLAND, R., MALLARD, J. (1978) *NMR imaging: Image recovery under magnetic fields with large nonuniformities*. J. Phys. E: Sci. Instrum. 11, 217.
- HWANG, J. J., HALL, E. L., LEE, C. C., NALESNIK, W. J. ARCHER, C. R. (1979) *Global local edge coincidence segmentation for computer tomography images*. Proc. 6th. Conf. Computer Appl. Radiol. Computer-Aided Analysis Radiol. Images (Newport Beach, CA): pg. 312.
- HYDEN, H. (1967) *RNA in brain cells*. En G. C. Quarton, T. Mernechuk, F. O. Schmitt (eds.). The Neurosciences; vol. 1. The Rockefeller Univ. Press, New York. pg. 765.
- HYDEN, H. (1978) *Protein changes in neuronal membranes and synapses during learning*. 1979, Biosci. Commun. 4, 185.
- IAGOLNITZER, D. (1978) *The S-Matrix*. Nort-Holland, Amsterdam.
- IBERALL, A. S. (1977) *A field and circuit thermodynamics for integrative physiology. I. Introduction to general notions*. Am. J. Physiol. 233, R171.
- IBERALL, A. S. (1978) *A field and circuit thermodynamics for integrative physiology. III. Keeping the books-a general experimental method*. Am. J. Physiol. 234, R85.
- IBERALL, A. S., SOODAK, H. (1978) *Physical basic for complex systems-some propositions relating levels of organization*. Collet. Phenom. 3, 9.
- IBERALL, A. S., SODAK, H., HASSLER, F. (1978) *A field and circuit thermodynamic for integrative physiology. II. Power and communicational spectroscopy in biology*. Am. J. Physiol. 234, Rf.
- IDO, T., CSELLA, C. N. (1978) *Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs: 18F-labeled, 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose, and 14C-2-deoxy-2 fluoro-D-glucose*. J. Label Compds. Radiopharm. 14, 175.
- IEEE Trans (1981) *Antennas Propagat. (Special Issue on Inverse Methodos in Electromagnetics)*. 29, 185.
- INGLEFINGER, F. J. (1975) *Decision in medicine (editorial)* New Eng. J. Med. 293, 245.
- INGLEFINGER, F. J. (1980) *Arrogance*. New Eng. J. Med. 030, 1507.
- INGVAR, D. H. (1982) *Mental illness and regional brain metabolism*. TINS 5, 199.
- INGVAR, D. H., FRANZEN, G. (1984) *Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia*. Acta Psychiatr. Scand. 50, 425.

- ITIL, T. Hsu, W., SALETU, B., MEDNICK. (1974) *Computer EEG and auditory evoked potential investigations in children at high risk for schizophrenia*. Am. J. Psychiatry. 131. 892.
- IVERSEN, L. L. (1979) *Química del cerebro* Investigación y Ciencia. 38, 86.
- IWATA, K., NAGATA, R. (1975) *Calculation of refractive index distribution from interferograms using the Born and Rytov approximations*. Jap. J. Appl. Phys. 14, 1921.
- JACK, J. J. B., NOBLE, D., TSIEN, R. W. (1975) *Electric current flow in excitable cells*. Oxford Univ. Press. Oxford.
- JACKSON, D. L., YOUNGER, S. (1979) *Patient autonomy and "death with dignity"*. J. Med. New Eng. 301, 404.
- JACOBS, P. A. (1980) *X-linked mental retardation: A study of 7 families*. Am. J. Med. Genet. 7, 471.
- JACOBS, P. A., BRUNTON, M., MELVILLE, M. M. (1965) *Aggressive behaviour, mental sub-normality and the XYY male*. Nature. 208, 1351.
- JACOBSEN, L., COHEN, J. S. (1982) *Intracellular pH measurements by NMR methods*. En: *Noninvasive Probes of Tissue Metabolism*. Wiley-Interscience; New York. pg. 5.
- JACOBSON, B., ANDERSON, W. A., ARNOLD, J. T. (1954) *A proton magnetic resonance study of the hydration of deoxyribonucleic*. Nature. 173, 772.
- JAKOWATZ, C. V., KAK, A. C. (1976) *Computerized tomography using X-rays and ultrasound*. School Ele. Eng., Purdue Univ., West Lafayette, In. Res. Rep. TR-EE. 76, 26.
- JELLIFFE, R. W., BUELL, J., KALABA, R. (1970) *A computer program for digitalis dosage regimens*. Math. Biosci. 9, 179.
- JELLIFFE, R. W., BUELL, J., KALABA, R., (1972) *Reduction of digitalis toxicity by computer-assisted glycoside dosage regimens*. Ann. Intern. Med. 77, 891.
- JENKINS, P. F. (1976) *Cultural transmission of song patterns and dialect development in a free-living bird population*. Citado por Dawkins, R.
- JENSEN, A. R. (1976) *Behavioral Genetics*. 6, 369.
- JERVIS, G. A. (1953) *Phenylpyruvic oligophrenia. Deficiency of phenylalanine-oxidizing system*. Proc. Soc. Expo. Biol. 82, 514.
- JESDINSKY, H. J. (1972) *Diagnose-modelle in der Medizin*. Meth. Inform. Med. 11, 48.
- JOHN, E. R., MORGADES, P. P. (1969) *The pattern and anatomical distribution of evoked potentials and multiple unit activity elicited by conditioned stimuli in trained cats*. Commun. Behav. Biol. 3, 181.
- JOHNSON, J. M. (1984) *Psychiatric uses of antiadrenergic and adrenergic blocking drugs*. J. Nerv. Mental Dis. 172, 123.
- JOHNSON, P. E. (1983) *What kind of expert should a system be?* J. Med. Phil. 8, 77.
- JOHNSON, S. A., GREENLEAF, J. F. SAMAYOA, W. F., DUCK, F. A., SJOSTRAND, J. D. (1975) *Reconstruction of three-dimensional velocity fields and other parameters by acoustic ray tracing*. Ultrasonic Symp. pg. 46.
- JOLLY, D. J., OKAYAMA, H., BERG, P. (1983) *Isolation and characterization of a full-length expressible cDNA for human hypoxanthine phosphoribosyltransferase*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 80, 477.

- JONAS, A. D., JONAS, D. F. (1974) *The evolutionary mechanisms of neurotic behaviour* Am. J. Psychiatry. 131, 636.
- JONAS, H. (1973) *Technology and responsibility*. Social Research, 40, 31.
- JONES, T., CHESTLER, D. A., TER-POGOSSIAM, M. M. (1976) *The continuous inhalation of oxygen-15 for assessing regional oxygen extraction in the brain of man*. J. Radiol. 49, 339.
- JOSEPH, P. M., SPITAL, R. D. (1978) *A method for correcting bone induced artifacts in computed tomography scanners*. J. Co, pt. Assist. Tomog. 2, 100.
- JUORIO, A. V., VOGT, M. (1976) *Monoamines and their metabolites in the avian brain* J. Physiol. 189, 189.
- KAK, A. C. (1979) *Computerized tomography with X-ray, emission, and ultrasound source*. Proc. IEEE. 67, 1245.
- KAK, A. C., DINES, K. A. (1978) *Signal processing of broadband pulsed ultrasound: Measurement of attenuation of soft biological tissues*. IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-25, 321.
- KAK, A. C., JAKOWATZ, C. V., BAILY, N. A., KELLER, R. A. (1977) *Computerized tomography using video recorded fluoroscopic image*. IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-24, 157.
- KANDEL, E. R., SCHWART, J. H. (1982) *Molecular biology of learning: Modulation of transmitter release*. Science. 218, 433.
- KAPLAN, J. (1981) *Polypeptide-binding membrane receptors: analysis and classification*. Science. 212, 14
- KAPLAN, J. L., YORKE, J. A. (1979) *Chaotic behavior of multidimensional difference equations*. Springe Lect. Notes Math. 730, 204.
- KASSIRER, J. P., GORRY, G. A. (1978) *Clinical problem solving: A behavioral analysis*. Ann. Intern. Med. 89, 245.
- KATCHALSKY, A., NEUMANN, E. (1973) *Hysteresis and molecular memory record*. En M. Conrad, M. E. Magar (eds.) *The Physical Principles of Neuronal and Organismic Behaviour*. Gordon & Breach Sci. Publ., London.
- KATCHALSKY, A. K., ROWLAND, W., BLUMENTHAL, R. (1974) *Dynamic Patterns of Brain Cell Assemblies*. MIT Press. Cambridge, MA.
- KATZ, J. (1984) *Why doctors don't disclose uncertainty* Hating Center Report. 14, 35.
- KAUFMAN, I. C. (1975) *Learning what comes naturally*. Ethos. 3, 129.
- KAYSER, K. (1975) *Logic and diagnosis*. Meth. Inform. Med. 14, 76.
- KELLERT, S. R. (1976) *A sociocultural concept of health and allness*. J. Med. Phil. 1, 222.
- KELLET, J. M. (1973) *Evolutionary theory for the dichotomy of the functional psychoses*. Lancet. 1, 860.
- KELLEY, W. N., GREENE, M. L., ROSENBLUM, F. M., HENDERSON, J. F., SEEGMILLE, J. E. (1969) *Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in gout*. Ann. Intern. Med. 70, 155.
- KELLEY, W. N., WILSON, J. M. (1982) *Human hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase: Studies of the normal and five mutant forms of the enzyme*. Trans. Am. Clin. Climatol Assoc. 94, 91.

- KELLEY, W. N. WYNGAARDEN, J. B. (1978) *The Lesch-Nyhan syndrome*. En: J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, W. N. Kelley (eds.) *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. McGraw-Hill Book Co. New York, ed. 4. 43, 1011.
- KELLNER, R., BUCKMAN, M. T., FAVA, G. A., PATHAK, D. (1984) *Hyperprolactinemia, distress, and hostility*. *Am. J. Psychiat.* 141, 6.
- KEMBLE, E. C. (1958) *The Fundamental Principles of Quantum Mechanics*. Dover New York.
- KENNEDY, C., SOKURADA, O., SHINOHARA, M., JEHLE, J., SOKOLOFF, L. (1978) *Local cerebral glucose utilization in the normal conscious macaque monkey*. *Ann. Neurol.* 4, 293.
- KERGOSIEN, Y. L. (1983) *Medical exploration of some rhythmic phenomena: A topological semiology*. *Lecture Notes in Biomathematics*. 49, 32.
- KETY, S. S., ROSENTHAL, D., WENDER, P. H., SCHULSINGER, F. (1968) *The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adoptees schizophrenics*. *J. Psychiatr. Res.* 1 (suppl), 345.
- KETY, S. S., ROSENTHAL, D., WENDER, P., SCHILSINGER, F. (1974) *The types and prevalence of mental illness in the biological and adopted families adoptees schizophrenics*. En Mednick, S. A., Schulsinger, F., Higgins, F. J., and Bell, B., (eds.) *Genetics, Environment and Psychopathology*, North Holland Publishing Co. Amsterdam. pg. 159.
- KIJEWSKI, D. K., BJARNGARD, B. E. (1978) *Correction for beam hardening in computed tomography*. *Med. Phys.* 5, 209.
- KINNEY, D. K., MATTHYSSE, S. (1978) *Genetic Transmission of schizophrenia*. *Ann. Rev. Med.* 29, 459.
- KINSBOURNE, M. (1978) *Biological determinants of functional bisymmetry and asymmetry*. In Kinsbourne, M. (ed.) *Asymmetrical Function of the Brain*. Cambridge University Press. London.
- KIRK, R. M. (1977) *Can the singularity of chronic peptic ulcers be described by catastrophe theory and explained by biofeedback?* *Gastroenterology*. 73, 608.
- KIRKEEIDE, R. L., GOULD, K. L. (1984) *Cardiovascular imaging: coronary artery stenosis*. *Hospital Practice*. 19 (4), 160.
- KISSIN, E. (1980) *An overview of the rehabilitation of the mentally disabled*. *J. Psychiatr. Treat. Eval.* 2, 13.
- KLEINER, R. J., PARKER, S. (1963) *Goal-striving social status and mental disorder: A research review*. *Am. Sociol. Rev.* 28, 189.
- KLEINMUNTZ, B., MCLEAN, R. S. (1968) *Diagnostic interviewing by digital computer*. *Behav. Sci.* 13, 75.
- KLEIST, K. (1960) *Schizophrenic symptoms and cerebral pathology*. *J. Ment. Sci.* 106, 246.
- KLONOFF, H., FIRBIGER, C., HUTTON, G. (1970) *Neuropsychological patterns in chronic schizophrenia*. *J. Nerv. Ment. Dis.* 150, 291.
- KLUCKHOHN, C., MURRAY, H. A. (1953) *Personality in Nature, Society, and Culture*. Alfred A. Knopf, New York.
- KNAPP, S. (1982) *Tryptophan hydroxylase: variational kinetics*. *J. Histochem. Cytochem.* 30, 847.

- KNAPP, S., EHLERS, C. L., RUSSO, P. V., MANDELL, A. J. (1982) *A cross-disciplinary approach to the action of lithium: a vertical integration*. En: Basic Mechanisms in the action of Lithium H. M. Emrich, J. B. Aldenhoff, H. D. Lux (eds.); Princenton, NJ: Excerpta Medica; pg. 102.
- KNAPP, S., MANDELL, A. J. (1979) *Conformational influences on brain tryptophan hydroxylase by submicromolar calcium: opposite effects of equimolar lithium*. J. Neural Transm. 415, 1.
- KNAPP, S., MANDELL, A. J. (1980) *Lithium and chlorimipramine differentially alter bilateral asymmetry in mesolimbic serotonin metabolites and kinetic conformations of midbrain tryptophan hydroxylase with respect to tetrahydrobiopterin cofactor*. Neuropharmacology. 19, 1.
- KNAPP, S., MANDELL, A. J. (1983) *Lithium, Brain tryptophan hydroxylase dynamics, and hemispheric asymmetry*. Psychiat. Res. 8, 311.
- KNIGHT, W. D. (1949) *Nuclear magnetic resonance shift in metals*. Phys. Rev. 76, 1259.
- KNUPFER, G., CLARK, W., ROOM, R. (1966) *The mental health of the unmarried*. Am. J. Psychiatry. 132, 841.
- KNUTH, D. E. (1977) *Algoritmos*. Investigación y Ciencia. 9, 42.
- KOHLER, G., MILSTEIN, C. (1975) *Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity*. Nature. 256, 495.
- KOHOUT, L. (1974) *Algebraic models in computer-aided medical diagnosis*. En: J. Anderson & J. M. Forsythe (eds.). MEDINFO 74. Nort-Holland Publu. Co. Amsterdam.
- KOLATA, G. (1984) *Gene therapy method show promise*. Science 223, 1376.
- KOLB, B., SUTHERLAND, R. J., WISHAW, I. Q. (1981) *The relative contribution of corticil site and side in the control of praxic and spatial behaviour*. Neurosci. Abstr. 7, 521.
- KOLMOGOROV, A. N. (1962) *A refinement of previous hypotheses concerning the local structure of turbulence in a viscous incompressible fluid at higt Reynod's number*. J. Fluid Mech. 13, 82.
- KOLMOGOROV, A. N. (1967) *The general theory of dyanmicl systems ans classical mechanics*. En: R. Abraham, J. e. Marsden (eds.); Foundatios of Mechanics; Benjamin; New York. pg. 263.
- KOMAROFF, A. L. (1979) *The variability and inaccuracy of medical data*. Proc. IEEE. 67, 1196.
- KOMAROFF, A. L., BERWICK, D. M. (1983) *Decision theory and medical practice*. En: K. J. Isselbacher, R. D. Adams, E. Braunwald y col (eds.). Harrison's principles of Internal Medicine. Update IV. McGraw-Hill Book Co. New York. pg. 243.
- KOPERMAN, L. MOSKOP., (1981) *The holistic health movement: A survey and critique*. J. Med. Phil. 6, 209.
- KORAB-LASKOWSKA, M. (1979) *Algebraic framework of an optimization problem in medical diagnosis*. Int. J. Biol. Med. Compt. 10, 169.
- KORAB-LASKOWSKA, M. (1980) *Hypothetico-Nomological aspects of medical diagnosis*. Part II: Formal model of the explanation and testing procedures. Metamedicine. 1, 195.
- KORNBERG, A. (1983) *Genetic chemistry and the future of medicine*. Jiménez Diaz. Lecture.
- KOSHLAND, D. E. (1980) *Bacterial chemotaxis in relation to neurobiology*. Annu. Rev. Neurosci. 3, 43.
- KOUTCHER, J. A., BURT, C. T. (1984) *Principles of nuclear magnetic resonance*. J. Nucl. Med. 25, 101.



- KOUTCHER, J. A., BURT, C. T. (1984a) *Principles of imaging by nuclear magnetic resonance*. J. Nucl. Med. 25, 371.
- KOUTCHER, J. A., BURT, C. T., LAUFFER, R. B., BRADY, T. J. (1984) *Contrast agents and spectroscopic probes in NMR*. J. Nucl. Med. 25, 506.
- KRAMER, D. M. (1981) *Imaging of element other than hydrogen*. En: L. Kaufman, L. E. Crooks, A. R. Margulis (eds.): *Nuclear Magnetic Resonance Imaging in Medicine*; Igaku-Shoin. Med. Pub. Tokyo.
- KRAMER, P., HARRIS, C., EMERY, A. F., GUY, A. W. (1978) *Acute microwave irradiation and cataract formation in rabbits monkeys*. J. Micro. Power. 13, 239.
- KRAMER, D. A., MCKINNEY, W. T. (1979) *The overlapping territories for psychiatry and ethology*. J. Ner. Mental Dis. 167, 3.
- KRASHEN, S. D. (1972) *Lateralization, language learning, and the critical period. Some new evidence*. Lang. Learning. 23, 63.
- KREISMAN, D. (1970) *Social interaction and intimacy in pre-schizophrenic adolescence*. In Zubin, J., Freedman, A. M., (eds.) *The psychopathology of Adolescence*. Grune & Stratton, New York.
- KRENITSKY, T. A. (1969) *Tissue distribution of purine ribosyl and phosphoribosyl-transferase in the rhesus monkey*. Biochim. Biophys. Acta. 179, 506.
- KRIEGER, D. T. (1983) *Brain peptides: what, where, and why?* Science. 22, 975.
- KRISTENSEN, O., SINDRUP, E. H. (1978) *Psychomotor epilepsy and psychosis. I. Physical aspects*. Acta Neurol. Scand. 57, 361.
- KRISTENSEN, O., SINDRUP, E. H. (1978a) *Psychomotor epilepsy and psychosis II. Electroencephalographic findings (sphenoidal electrode recordings)*. Acta Neurol. Scand. 57, 370.
- KRISTENSON, H., ZILSTORFF-PEDERSEN, K. (1956) *Oto-neurologiske undersogelser hos psykotiske patienter*. Forhandlingar Svensk Otolaryngol. 3, 1.
- KRONAUER, R. E., CZEISLER, C. A., PILATO, S. F., MOOREEDE, M. C., WEITZMAN, E. D. (1982) *Mathematical model of the human circadian system with two interacting oscillator*. AmJ. Physiol. 242, R3.
- KRYNICKI, V. E. (1978) *Cerebral dysfunction in repetitively assaultive adolescents*. J. Ner. Ment. Dis. 166, 59.
- KUBO, R., MATSUO, K., KITAHARAS, K. (1973) *Fluctuation and relaxation of macrovariables*. J. Stat. Phys. 9, 51.
- KUHL, D. E., EDWARDS, R. Q. (1963) *Image separation radio-isotope scanning*. Radiology. 80, 653.
- KUHN, T. S. (1962) *The Structure of Scientific Revolutions*. University of Chicago Press. Chicago.
- KUHN, T. S. (1970) *Logic of discovery of psychology of research*. En: *Criticism and the Growth of Knowledge*. (ed.) I. Lakatos & M. Musgrave. Cambridge University Press, Cambridge.
- KUMAR, A., WELTI, D., ERNST, R. (1975) *NMR Fourier zeugmatography*. J. Mag. Res. 18, 69.
- KUNZ, J. C. (1984) *Use of artificial intelligence and simple mathematics to analyze a physiological model*. Ph. D. Thesis, Stanford University.
- KUNZ, J. C. C., SHORTLIFFE, E. H., BUCHANAN, B. C., FEIGENBAUM, E. A. (1984) *Computer-assisted making in medicine*. J. Med. Phil. 9, 135.

- LA CROIX, J. M., COMPER, P. (1979) *Lateralization in the electrodermal system as a function of cognitive/hemispheric manipulations*. Psychophysiology. 16, 116.
- LACKS, P. B., COLBERT, J. HAROW, M., LEVINE, J. FURTHER. (1980) *Evidence concerning the diagnostic accuracy of the Halstead Reitan Organic Test Battery*. J. Clin. Psychol. 26, 480.
- LAI, C. M., LAUTERBUR, P. C. (1981) *True three-dimensional image reconstruction by nuclear magnetic resonance aeuematography*. Phys. Med. Biol. 26, 851.
- LAKATOS, I. (1983) *La metodología de los programas de investigación científica*. Alianza Universidad. Madrid.
- LAKSHMINARAYANAN, A. V. (1975) *Reconstruction from divergent ray data*. Dept. Comp. Sci., State Univ. Buffalo. New York, Rep, 92.
- LAMMERTSMA, A. A., JONES, T., FRACKOWIAK, F. S., LENZI, G. L. (1981) *A tehoretical study of the steady-state model for measuring regional cerebral blood flow and oxygen utilizaton using oxygen15*. J. Comput. Assist. Tomogr. 5, 544.
- LANDAU, L. D., LIFSHITZ, E. M. (1959) *Fluis Mechanics*. Pergamon, New York. pg. 102.
- LANDAUER, R. (1976) *Fundamental limitations in the computational process*. BerBunsenges. Phys. Chem. 80, 1048.
- LANGER, S. K. (1972) *Mind: An Essay on Human Feeling*. The Jons Hopkins University Press, Baltimore.
- LARSON, L. I. (1980) *On the possible existence of multiple endocrine, paracrine and neurocrine messengers in secretory cell systems*. Invest. Cell Pathol. 3, 73.
- LARSSON, L. I. (1980a) *Peptide secretory pathways in GI tract: cyticheemical contributions to regulatory physiology of the gut*. Am. J. Physiol. 239, G237.
- LARSSON, S. A. (1980) *Gamma camera emission tomography. Development and properties of a multi-sectional emission computed tomography system*. Acta Radiologica, suppl. 363.
- LASHLEY, K. S. (1960) *The Neuropsychology of Lasley: Selected Papers F. A. Beach (ed.)*; McGraw-New York.
- LASSEN, N. A. INGVAR, D. H., SKINOJ, E. (1978) *Función cerebral y flujo sanguíneo*. Investigación y Ciencia. 27, 18.
- LASZLO, E., BERTALANFFY, L., von (1981) *Hacia una filosofía de Sistemas*. Teorema. Valencia.
- LAUTERBUR, P. C. (1973) *Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance*. nature. 242, 190.
- LAVORI, P. W. LOUIS, T. L., BAILAR, J. C. POLANSKY, M. (1983) *Design for experiments- Parallel comparisons of treatment*. J. Med. New Eng. 309, 1291.
- LAWRENCE, A. F., ADEY, W. R. (1982) *Nonlinear wave mechanism in interactions between excitable tissue and electromagnetic fields*. Neurol. Res. 4, 115.
- LEANING, M. S. (1980) *The Validity and Validation of Mathematical Models*. The City University. London.
- LEANING, M. S., PULLEN, H. E., CARSON, E. R., AL-DAHAN, M., RAJKUMAR, N., FINKELSTEIN, L. (1983) *Modelling a complex biological system: the human cardiovascular system: the human cardiovascular system. II. Model validation, reduction and development*. Trans. Inst. Meaurement Control. 5, 87.

- LEANING, M. S., PULLEN, H. E., CARSON, E. R., FINKEKSTEIN, L. (1983) *Modelling a complex biological system: the human cardiovascular system. I. Methodology and model description*. Trans. Inst. Measurement Control. 5, 71.
- LEANING, M. S. UTTAMSINGH, R. J., CARSON, E. R., KINKELSTEIN, L. (1982) *Systems model of renal dialysis: formulation, validation and identification*. Proc. IEEE 129 (A), 707.
- LEAPER, D. J., HORROCKS, J. C., STANILAND, J. R., deDOMBAL, F. T. (1972) *Computer-assisted diagnosis of abdominal pain using estimates provided by clinicians*. Brit. Med. J. 4, 350.
- LEBOW, K. E., EPSTEIN, S. (1963) *Thematic and cognitive responses of good premorbid to cues of nurturance and rejection*. J. Consult. Psychol. 27, 24.
- LEDLEY, R. S., DI CHIRO, G., LUESSENHOP, A. J., TWIGG, H. L. (1974) *Computerized transaxial X-ray tomography of the human body*. Science. 186, 207.
- LEDLEY, R. S., LUSTED, L. B. (1959) *Reasoning foundations of medical diagnosis*. Science. 130, 9.
- LEDLEY, R. S., LUSTED, L. B. (1960) *The use of electronic computers in medical data processing: aids and diagnosis, current information retrieval and medical record*. IRER Trans. med. Electron. ME-7, 31.
- LEE, T., SEEMAN, P. (1978) *Binding of 3H-neuroleptics and EH-apomorphine in schizophrenic brains*. Nature. 274, 897.
- LEE, T., SEEMAN, P., RAJPUT, A., FARLEY, I. J., HORNYKIEWICZ, O. (1978) *Receptor basis for dopaminergic supersensitivity in Parkinson's disease*. Nature. 273, 59.
- LEJEUNE, L., GAUTIER, M., TURPIN, R. (1959) C. R. Acad. Sci. Paris. 248, 1721.
- LE MAY, M. (1976) *Morphological cerebral asymmetries of modern man, fossil man, fossil man and nonhuman primate*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 280, 349.
- LE MAY, M. (1976a) En: S. R. Harvard, H. D. Steklis y J. Lancaster (eds). *Origins and Evolution of Language and Speech*. N. Y. Acad. Sci. New York. 280, 349.
- LE MAY, M. (1982) *Morphological aspects of human brain asymetry. An evolutionary perspective*. TINS, 5, 273.
- LE MAY, M., BILLIG, M. S., GESCHWIND, N. (1982) En: E. Armstrong y D. Falk (eds). *Primate Brain Evolution: Methods and Concepts*. Plenum Press. New York. pg. 263.
- LE MAY, M., CULEBRAS, A. (1972) *Human brain morphologic differences in the hemispheres demonstrable by carotid angiography*. New Eng. J. Med. 287, 168.
- LE MAY, M., GESCHWIND, N. (1981) En: B. Preilowski y H. C. Engele (eds). *Is There a Cerebral Hemisphere Asymmetry in Non-Human Primates?* University Tuebingen Press. Germany. pg. 9.
- LENNEBERG, E. H. (1967) *Biological Foundations of Language*. John Wiley & Sons, New York.
- LESCH, M., NYHAN, W. L. (1964) *A familiar disorder of uric acid metabolism and central nervous system function*. Am. J. Med. 36, 561.
- LEVINE, S., SCOTCH, N. (1970) *Social Stress*. Aldine. Chicago.
- LEVY, D. L., HOLZMAN, P. S., L. R. (1978) *Vestibular responses in schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry. 35, 972.
- LEVY, G. C., ELSON, G. L. (1972) *Carbon-13 nuclear magnetic resonance for organic chemists*. Wiley-Interscience. New York. pg. 7.

- LEVY, J. (1972) *Lateral specialization of the brain*. En: Ann. Coll. Biol. Behaviour. J. A. Kiger (ed) Oregon State Univ. Press. Corvallis.
- LEVY, J. (1979) *Human cognition and lateralization of cerebral function*. Trends Neurosci. 2, 222.
- LEVY, J., TREVARTHEN, C., SPERRY, R. W. (1972) *Perception of bilateral chimeric figures following hemisphere disconnection*. Brain. 95, 61.
- LEVY-AGRESTI, J., SPERRY, R. W. (1968) *Differential perceptual capacities in major and minor hemispheres*. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 61, 1151.
- LEWIN, R. (1983) *The birth of recombinant RNA technology*. Science. 222, 1313.
- LEWIS, A. J. (1934) *Melancholia*. J. Ment. Sci. 80, 277.
- LEWIS, H. R., PAPADIMITRIOU, Ch. H. (1978) *La eficiencia de los algoritmos*. Investigación y ciencia. 18, 78.
- LEWIS, M., ROSENBLUM, L. A. (1978) *The Development of Affect*. Plenum Publishing Corp. New York.
- LEWIS, R. F., NELSON, R. W., EGGERTSEN, C. (1979) *Neuropsychological test performance of paranoid schizophrenic and braindamaged patients*. J. Clin. Psychol. 35, 54.
- LEWONTIN, R. C. (1979) *Sociobiology as an adaptationist program*. Behav. Sci. 24, 5.
- LEY, T. J., DE SIMONE, J., ANAGNOU, N. P., KELLER, G. H., HUMPHRIES, R. K., TURNER, P. H., YOUNG, N. S., HELLER, P. NIENHUIS, A. W. (1982) *5-azacytidine selectively increases gamma-globin synthesis in a patient with beta<sup>+</sup> thalassemia*. New Eng. J. Med. 307, 1469.
- LINDBERG, D. A. B. (1968) *Considerer: A computer program for medical instruction*. 9 th. IBM Medical Symposium.
- LINDSAY, J., OUNSTED, C., P. (1979) *Long-term outcome in children with temporal lobe seizures. III. Psychiatric aspects in childhood and adult life*. Dev. Med. Child. neurol 21, 630.
- LIPTON, E. L., STEINSCHNEIDER, A., RICHMOND, J. B., (1960) *Autonomic function in the neonate: II. Physiological effects of motor restraint*. Psychosom. Med. Psychosom. 22, 57.
- LIPTON, E. L., STEINSCHNEIDER, A., J. B., RICHMOND, J. B. (1961) *Autonomic function in the neonate: IV. Individual differences in cardiac reactivity*. Psychosom. Med. 23, 472.
- LISHMAN, W. A., McMEEKAN, E. R. L. (1976) *Hand preference patterns in psychiatric patients*. Br. J. Psychiatry. 129, 158.
- LISHMAN, W. A. TOONE, B. K., COLBOURN, C. J. et. al. (1978) *Dichotic listening in psychotic patients*. Br. J. Psychiatry. 132, 333.
- LITTLE, P. F., ANNISON, G., DARLING, S., WILLIAMSON, R., CAMBA, L., MODELL, B. (1980) *Model for antenatal diagnosis of B-thalassaemia other monogenic disorders by molecular analysis of linked DNA polymorphisms*. Nature. 285, 144.
- LIVELY, W. M., SZYGENDA, S. A., MIZE, C. E. (1973) *Modelling techniques for medical diagnosis. I: Heuristic and learning programs in selected neonatal hepatic diseases*. Comput. Biomed. Res. 6, 393.
- LIVERMORE, J. M., MALMQUIST, C. P., MEEHL, P. E. (1968) *On the justification for civil commitment*. University Pennsylvania Law Review. 117, 75.
- LIVERMORE, J. M., MEEHL, P. E. (1967) *The virtues of M'Naghten*. Minnesota Law Reviews. 51, 789.

- LOCHER, P. R. (1980) *Computer simulation of selective excitation in n.m.r. imaging*. Phil. Trans. Roy. Soc. London. 289, 537.
- LOGAN, F. A. (1964) En: D. Levine. *Nebraska Symp. on Motivation*. Nebraska Univ. Press. Nebraska.
- LORENZ, E. N. (1963) *Deterministic nonperiodic flow*. J. Atmos. Sci. 20, 130.
- LORENZ, K. (1952) *King Solomon's Ring*. Crowell; New York.
- LORENZ, K. Z. (1937) *The companion in the bird's world*. Auk. 54, 245.
- LOUIS, A. K. (1982) *Optimal sampling in nuclear magnetic resonance (NMR) tomography*. J. Comput. Assist. Tomog. 6, 334.
- LOWENTHAL, M. E. (1968) *Interaction and adaption: Intimacy as a critical variable*. Am. Sociol. Rev. 33, 20.
- LUCHINS, D. J., WEINBERGER, D. R., WYATT, R. J. (1979) *Schizophrenia: Evidence a subgroup with reversed cerebral asymmetry*. Arch. Gen. Psychiatry. 36, 1309.
- LUCHINS, D. J., POLLIN, W., WYATT, R. J. (1980) *Laterally in monozygotuc schizophrenic twins: An alternative hypothesis Biol. Psychiatry*. 15, 87.
- LUCHINS, D. J., WEINBERGER, D. R., WYATT, R. J. (1979) *Anomalous lateralization associated with a milder form of schizophrenia*. Am. J. Psychiatry. 136, 1598.
- LURIA, A. R., HOMSKAYA, E. G. (1963) *Le trouble du role regulateur du langage au cours des lesions du lobe frontal*. Neuropsychologia. 1, 9.
- LUSTED, L. B. (1968) *Introduction to Medical Decision Making*. Springfield, III.: Charles C. Tomas.
- LUSTED, L. B. (1978) *General problems in medical decision making with comments on ROC analysis*. Seminars in Nuclear Medicine. 8, 299.
- LYNCH, G., BAUDRY, M. (1984) *The biochemistry of memory: A new and specific hypothesis*. Science. 224, 1057.
- LYNN, R. (1966) *Attention, Arousal and the Orientation Reaction*. Pergamon Press. London.
- MACH, P., BUCHEGGER, F., FORNI, M. (1981) *Use of radiolabelled monoclonad anti-CEA antibodies for the detection of human carcinomas by external phostoscanning and tomoscintigraphy*. Immunology Today. 2, 239.
- MACKAY, A. V. P. (1984) *Sinistral finding in schizophrenia: high dopamine in the left amygdala*. Trends Neurosci. 7, 107.
- MACKAY, D. (1966) *Discussion*. En: J. C. Eccles (ed.): *Brain and Conscious. Experience*. Springer-Verlag, New York.
- MACKIE, J. L. (1965) *Causes and Conditions*. American Philosophical Quarterly. 2, 1.
- MAC LEAN, P. D. (1952) *Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain)*. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 4, 407.
- MAC LEAN, P. D. (1954) *The limbic system and its hippocampal formation. Studies in animals and their possible application to man*. J. Neurosurg. 11, 29.
- MAC LEAN, P. D. (1958) *Contrasting functions of limbic and neocortical systems of the brain and their relevance to psychophysiological aspects of medicine*. Amer. J. med. 25, 611.
- MAC LEAN, P. D. (1970) *The triune brain, emotion and scientific bias*. En: F. O. Schmitt (ed.): *The Neurosciences. The Rockefeller, Second Study Program, New York*. pg. 336.

- MAC LEAN, P. D. (1972a) *Cerebral evolution and emotional processes: new findings on the striatal complex*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 193, 137.
- MAC LEAN, P. D. (1972b) *Implications of microelectrode findings on exteroceptive inputs to the limbic cortex*: En: C. H. Hockman (ed.): *Limbic System Mechanisms, and Autonomic Function* Charles C. Thomas, Springfield, pg. 115.
- MAC LEAN, P. D. (1973) *An evolutionary approach to the investigation of psychoneuroendocrine functions*. En K. Lissak (ed.) *Hormones and Brain Function*. Plenum Pub., New York. pg. 379.
- MAC LEAN, P. D. (1973a) *Effects of pallidal lesions on species-typical display behaviour of squirrel monkey*. Fed. Proc. 32, 384.
- MAC LEAN, P. D. (1973b) *The brain's generation gap: some human implication*. Zygon J. Relig. Sci. 8, 113.
- MAC LEAN, P. D. (1973c) *A triune concept of the brain and brain and behaviour*. En: T. Boag, D. Campbell (eds.): *The Hincks Memorial Lectures*; University of Toronto Press; Toronto.
- MAC LEAN, P. D. (1975) *Role of pallidal projections in species-typical behaviour of squirrel monkey*. Trans. Amer. Neurol. Assoc. 100, 110.
- MAC LEAN, P. D. (1978) *The evolution of three mentalities*. En: S. L. Washburn, E. R. McCown (eds.): *Human Evolution. Biosocial Perspectives*. Menlo Park, CA: The Benjamin-Cummings Pub. Co. pg. 33.
- MAC SORLEY, K. (1964) *An investigation into the fertility rates of mentally ill patients*. Ann. Hum. Genet. 27, 247.
- MADDOX, J. (1984) *Psychoimmunology before its time*. Nature. 309, 400.
- MAGARO, P. A. (1980) *Cognition in Schizophrenia and Paranoia: The Integration of Cognitive Processes*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale. New York.
- MAGARO, P. A., PAGE, J. (1983) *Brain disconnection, schizophrenia, and paranoia*. J. Ner. Mental Dis. 171, 133.
- MALAMUD, N. (1967) *Psychiatric disorder with intracranial tumors of limbic systems*. Arch. Neurol. 17, 113.
- MALEC, J. (1978) *Neuropsychological assesment of schizophrenia versus brain. damage: A review*. J. Nerv. Ment. Dis. 166, 507.
- MANCHANDA, R., HIRSCH, S. R. (1982) *(des-Tyr1)-Endorphin for schizophrenia. A critical review*. Int. Pharmacopsychiat. 17, 147.
- MANDELBROT, B. B. (1974) *Intermittent turbulence in self-similar cascades: divergence of high moments and dimension of the carrier*. J. Fluid Mech. 62, 331.
- MANDELBROT, B. B. (1977) *The Fractal Geometry of Nature (2a. ed., 1982)* W. H. Freeman & Co. San Francisco.
- MANDELBROT, B. B. (1982) *Mathematical backup and addenda*. En: B. B. Mandelbrot; *The Fractal Geometry of Nature*. H. W. Freeman & Co. San Francisco. 39, 349.
- MANDELL, A. J. (1980) *Vertical integration of levels of brain function through parametric symmetries within self-similar stochastic fields: From brain enzyme polymers to delusion*. En: H. M. Oinaker, W. D. Willis (eds.); *Information Processing in the Nervous System*; Raven; New York, pg. 177.

- MANDELL, A. J. (1982) *The influence of a centrally active peptide on receptor macromolecular dynamics: toward a neuropsychopharmacology of phase*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 398, 191.
- MANDELL, A. J. (1983) *Temporal and spatial dynamics underlying two neuropsychobiological hemisyndromes: hysterical and compulsive personality styles*. En: M. Myslobodsky (ed.); *The Hemisyndromes*; Academic Press: New York.
- MANDELL, A. J. (1983a) *From intermittency to transitivity in neuropsychobiological flows*. Am. J. Physiol. 245, R484.
- MANDELL, A. J., KNAPP, S. (1979) *Asymetry and mood, emergent properties of serotonin regulation: a proposed mechanism of action for lithium*. Arch. Gen. Psychiat. 36, 909.
- MANDELL, A. J., KNAPP, S., EHLERS, C. L., RUSSO, P. V. (1983) *The stability of constrained randomness: lithium prophylaxis at several neurobiological levels*. En: *The Neurobiology of the Mood Disorders*; R. M. Post, J. C. Ballenger (eds.); Williams & Wilkins; Baltimore, Md.
- MANDELL, A. J., RUSSO, P. V., KNAPP, S. (1982) *Strange stability in hierarchically coupled neurobiological systems*. En: H. Haken (ed.); *Evolution of Chaos and Order*; Springer Verlag; New York, pg. 270
- MANIN, Y. I. (1981) *Mathematics and Physics*. Birkhauser, Boston. MA.
- MANSFIELD, P. (1977) *Multi-planar image formation using NMR spin echoes*. J. Phys. (c) 10, L55.
- MANSFIELD, P., GRANNELL, P. K. (1973) *NMR "diffraction" in solid?* J. Phys. C: Solid State Phys. 6, L422.
- MANSFIELD, P., MAUDSLEY, A. A. (1976) *Planar and line-scan spin imaging by NMR*. Proc. XIXth Congr. Ampere, Heidelberg, 247, 252.
- MANSFIELD, P., MAUDSLEY, A. A., BAINES, T. (1976) *Fast scan proton density imaging by NMR*. J. Phys. (e). 9, 271.
- MANSFIELD, P., MORRIS, P. G. (1982) *NMR imaging in biomedicine*. Academic Press. New York.
- MANSFIELD, P., MORRIS, P. G., ORDIDGE, R. J., PYKETT, I. L., BANGERT, V., COUPLAND, R. E. (1980) *Human whole body imaging and detection of breast tumours by n.m.r.* Phil. Trans. R. Soc. Lond. B289, 503.
- MANSFIELD, P., PYKETT, I. L., MORRIS, P. G., COUPLAND, R. E. (1978) *Human whole body line-scan imaging by NMR*. Br. J. Radiol. 51, 921.
- MAPPES, T. A., ZEMBATY, J. S. (eds.) (1981) *Biomedical Ethics*. McGraw-Hill Book co. New York.
- MARGENAU, H. (1950) *The Nature of Physical Reality: a Philosophy of Modern Physics*. McGraw. New York. pg. 389.
- MARGENAU, H. (1960) *Meaning and scientific status of causality*. En: A. Danto y S. Morgenbesser, *Philosophy of Science*. New Am. Library, New York. pg. 435.
- MARGOLIS, J. (1976) *The concept of disease*. J. Med. Phil. 1, 238.
- MARIN, R. S., TUCKER, G. J. (1981) *Psychopathology and hemispheric dysfunction. A review*. J. Ner. Mental Dis. 169, 546.
- MARJERRISON, G., KRAUSE, A. E., KEOGH, R. P. (1968) *Variability of the EEG in schizophrenia: Quantitative analysis with a modulus voltage integrator*. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 24, 35.

- MARKUS, L., MEYER, K. R. (1974) *Generic hamiltonian systems are neither integrable nor ergodic*. *Men. Am. Math. Soc.* 144, 16.
- MARR, R. B., CHEN, C. mLAUTERBUR, P. C. (1981) *On two approaches to 3d reconstruction in NMR zeugmatography*. En: G. T. Herman, F. Natterer (eds.): *Math. Aspects. to Computerized Tomography*. Springer, Berlin.
- MARSDEN, J. E., McCRACKEN, M. (1976) *The Hopf Bifurcation and its Applications*. Springer-Verlag, New York. pg. 63.
- MARSH, J. L., ARMSTRONG, T. J., JACOBSON, A. P., SMITH, R. G. (1982) *Health effect of occupational exposure to steady magnetic fields*. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 43, 387.
- MARSHALL, R. C., SCHELBERT, H. R., PHELPS, M. E. (1981) *Evaluation of infarcted and ischemic myocardium with 18-fluorodeoxyglucose, 13NH3, and positron computed tomography*. *Am J. Cardiol.* 47, 481.
- MARTIN, I. (1964) *Adaptation*. *Psychol. Bull.* 61, 35.
- MARTIN, R. D. (1974) *The biological basis of human behaviour*. In Broughton, W. B., Ed. *The Biology of Brains*, Blackwell Scientific. Oxford, pg. 215.
- MARX, J. L. (1982) *Still more about gene transfer*. *Science.* 281, 459.
- MASLOW, A. H. (1948) *Higher and lower needs*. *J. Psychol.* 25, 433.
- MASLOW, A. H. (1951) *Higher needs and personality*. *Dialectica.* 5, 257.
- MASLOW, A. H. (1964) *Further notes on the psychology of being*. *J. Humanistic Psychol.* 4, 45.
- MASON, S. F. (1984) *Origins of biomolecular handedness*. *Nature* 311, 19.
- MASON, W. A., LOTT, D. F. (1976) *Ethology and comparative psychology*. *Ann. Rev. Psychol.* 27, 129.
- MATHEW, R. J., KULIKOWSKI, C. A., KAPLAN, K. R. (1977) *A multileveled representation for knowledge acquisition in medical consultation systems*. En: MEDINFO 77. EDS.: D. B. Shires., H. Wolf. Amsterdam: North-Holland Publ. Co.
- MATTHYSSE, S. W., KETY, S. S. (ed.) (1975) *Catecholamines and Schizophrenia*. Pergamon, Oxford.
- MAUDSLEY, A. A., HILAL, S. K. (1984) *Biological aspects of sodium-23 imaging*. *Br. Med. Bull.* 40, 165.
- MAUDSLEY, A. A., HILAL, S. K., PERMAN, W. H., SIMON, H. E. (1983) *Spatially resolved high resolution spectroscopy by "Four Dimensional" NMR*. *J. Magn. Reson.* 51, 147.
- MAUGH, T. H. (1984) *A renewed interest in immobilized enzymes*. *Science.* 223, 474.
- MAULL, N. (1981) *The practical science of medicine*. *J. Med. Phil.* 6, 165.
- MAY, R. (1976) *Simple mathematical models with very complicated dynamics*. *Nature.* 261, 459.
- MAZIERE, M., BERGER, G., GODOT, M. M., PRENANT, C., COMAR, D. (1981) *Ethorphine 11C: a new tool for "in vivo" study of brain opiates receptors*. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 18, 15.
- McCLEARN, G. E., De FRIES, J. C. (1973) *Introduction to Behavioral Genetics*. Reeman; San Francisco.
- McCULLOUGH, E. C. (1975) *Photon attenuation in computed tomography*. *Med. Phys.* 2, 307.



- McCULLOUGH, E. C., BAKER, H. L., HOUSER, O. W., REESE, D. F. (1974) *An evaluation of the quantitative and radiation features of a scanning X-ray transverse axial tomograph: The EMI scanner*. Radiation Phys. 3, 709.
- McDAVID, W. D., WAGGENER, R. G., PAYNE, W. H., DENNIS, M. J. (1975) *Spectral effects on three-dimensional reconstruction from X-rays*. Med. Phys. 2, 321.
- McDAVID, W. D., WAGGENER, R. G., PAYNE, W. H., DENNIS, M. J. (1977) *Correction for spectral artifacts in cross-sectional reconstruction from X-ray*. Med. Phys. 4, 54.
- McDONALD, C., WILSON, G. A., McCABE, G. P. (1980) *Physicians response to computer reminders*. J. Amer. Med. Ass. 244, 1579.
- McFARLAND, D. J. (1976) *Form and function in the temporal organization of behaviour*. In Bateson, P. P. G., Hinde, R. A. (eds.) *Growing Points in Ethology*, Cambridge University Press, Cambridge, England. pg. 55.
- McFARLAND, D. J. (1977) *Decision making in animals*. Nature. 269, 15.
- McGEER, P. L. (1962) *Mind, drugs and behavior*. American Scientist. 50, 322.
- McGUFFIN, P. (1984) *Biological markers and psychosis*. Psychol. Med. 14, 225.
- McGUIRE, M. T., ESSOCK-VITALE, S. M. (1981) *Psychiatric disorders in the context of evolutionary biology. A functional classification of behaviour*. J. Nerv. Mental Dis. 169, 672.
- McGUIRE, M. T., ESSOCK-VITALE, S. M., POLSKY, R. H. (1981) *Psychiatric disorders in the context of evolutionary biology. An ethological model of behavioral changes associates with psychiatric disorders*. J. Nerv. Mental Dis. 169, 687.
- McGUIRE, M. T., FAIRBANKS, L. A., COLE, S. R. (1977) *The ethological study of four psychiatric ward. II. Behavioral changes associates with new staff and new patients*. J. Psychiatr. Res. 13, 211.
- McGUIRE, M. T., FAIRBANKS, L. A. (1977) *Ethology: Psychiatr's bridge to behavior*. In McGuire, M. T., Fairbanks, L. A., (eds.) *Ethological Psychiatry*, Grune & Stratton, New York. pg. 1.
- McGUIRE, T., HIRSCH, J. (1977) En: I. C. Uzgiris, F. Weizmann (eds.) *The Structuring of Experience*. Plenum Press, New York. pg. 25.
- McGUIRE, M. T., POLSKY, R. (1979) *Behavioral changes in hospitalized acute schizophrenics*. J. Nerv. Ment. Dis. 167, 651.
- McGUIRE, M. T., POLSKY, R. (1982) *The use of hierarchial cluster analysis in detecting behavoiarl change in acute psychiatric illness*. In Chien, C., (ed.) *Sociopharmacology: Drugs in Social Contest*. D. Reidel Publishing Co, Dordrecht, Hollant.
- McGUIRE, M. T., RALEIGH, M. J., YUWILER, A. (1983) *Biosociopharmacology I: Basic paradigm and implications*. En Chin, C. (ed) *Sociopharmacology; Drugs in Social Context*. D. Reidel Publishing Co. Dordrecht, Holland.
- McKUSICK, V. A. (1981) *Anatomy of the human genome*. Hopital Practice. 16 (4), 82.
- McKUSICK, V. A. (1983) *Mendelian Inheritance in Man (6th. ed)* Johns Hopkins University Press. Baltimore.
- McLAUCHLAN, K. A. (1981) *The effects of magnetic fields on chemical reactions*. Sci. Progr. 67, 509.
- McMULLIN, E. (1983) *Diagnosis by computer*. J. Med. Phil. 8, 5.

- McNEIL, B. J., ADELSTEIN, S. J. (1977) *Determining the value of diagnostic and screening tests*. J. Nuclear Med. 17, 439.
- McNEIL, B. J., KEELER, E., ADELSTEIN, S. J. (1975) *Primer on certain elements of medical decision making*. Journal of Medicine, New England. 293, 211.
- McRAE, D. L., BRANCH, C. L., MILNER, B. (1968) *The occipital horns and cerebral dominance*. Neurology. 18, 93.
- McREE, D. I., MacNICHOLS, G. (1981) *Incidence of sister chromatid exchange in bone marrow cells of the mouse following microwave exposure*. Radiat. Res. 85, 340.
- McSHANE, D. J., HARLOW, A., KRAINES, R. G., FRIES, J. F. (1979) *TOD: A software system for the ARAMIS data bank*. Computer. 12, 34.
- MEADOW, D. L. (1971) *Dynamic Systems Modelling*. Intern. Seminar on trends in Math. Modelling; Springer-Verlag, Berlin, pg. 60.
- MECHANIC, D. (1962) *Some factors in identifying and defining mental illness*. Ment. Hygs. 46, 66.
- MECHANIC, D. (1974) *Social structure and personal adaptation: Some neglected dimensions*. En Coelho, E. Hamburg, D, Adams, J. (eds.) *Coping and Adaptation*, Basic Books, New York. pg. 32.
- MEDAWAR, P. B. (1979) *Does mind matter?* NY Rev. 8, 31.
- MEDIONI, J., VAYSSE, G. (1984) *La transmisión de los comportamientos*. Mundo Científico. 4, 916.
- MEEHL, P. E. (1954) *Clinical Versus Statistical Prediction: A Theoretical Analysis and a Review of the Evidence*. University of Minnesota Press, Minneapolis.
- MEEHL, P. E. (1962) *Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia*. Am. Psychol. 17, 827.
- MEEHL, P. E. (1972) *Specific genetic stiology, psychodynamics. and therapeutic nihilism*. International Journal Mental Health, 1, 10.
- MEEHL, P. E. (1975) *Hedonic capacity: some conjectures*. Bulletin Menninger Clinic. 39, 295.
- MEEHL, P. E. (1977) *Specific etiology and other forms of strong influence: some quantitative meanings*. Journal Medicine and Philosophy. 2, 33.
- MEEHL, P. E., SELLARS, W. (1956) *The Concept of emergence*. En: Minnesota Studies in the Philosophy of Science. H. Feigl & M. Scriven (eds.). Universidad of Minnesota Press, Minneapolis. 1.
- MENDONCA-DIAS, M. A., GAGELLI, E., LAUTERBUR, P. (1983) *Paramagnetic contrast agents in nuclear magnetic resonance medical imaging*. Semin. Nucl. Med. 12, 364.
- MENDLEWICZ, J. (1977) *Applications of genetic techniques to psychiatric research*. En Frazer, A., WINOKUR, A., (eds.) *biological Bases of Psychiatric Disorders*. Spectrum Publications, New York. 1977.
- MENN, S. J., BARNETT, G. O., SCHMECHEL, D. (1973) *A computer program to assist in the care of acute respiratory failure*. J. Amer. Med. Ass. 223, 308.
- MERLEAU-PONTY, M. (1962) *The Phenomenology of Perception*. Humanities Press. New York.
- MERRIN, E. L. (1981) *Schizophrenia and brain asymmetry. An evaluation of evidence for dominant lobe dysfunction*. J. Ner. mental Dis. 169, 409.
- MERTON, R. K. (1977) *La Sociología de la Ciencia*. Alianza Universidad. Madrid.

- METZ, C. E. (1978) *Basic principles of ROC analysis*. Seminars in Nuclear Medicine. 8, 283.
- METZ, C. E., GOODENOUGH, D. J. ROSSMANN, K. (1973) *Evaluation of receiver operating characteristic curve data in terms of information theory, with applications in radiography*. Radiology. 109, 297.
- METZIG, E., ROSENBERG, S., M. (1975) *Lateral asymmetry in patients with nervous and mental disease: A preliminary study*. Neuropsychobiolo. 1, 197.
- METZIG, E., ROSENBERG, S., AST., M., KRASBEN, S. D. (1976) *Bipolar maniac-depressives and unipolar depressives distinguished by tests of lateral asymmetry*. Biol. Psychiatry, 11, 313.
- MEYER, R. A., KUSHMERICK, M. J., BROWN, T. R. (1982) *Application of <sup>31</sup>P-NMR spectroscopy to the study of striated muscle metabolism*. Am. J. Physiol. 242, C1.
- MICHAL, A. D. (1947) *Matrix and tensor Calculus*. Wiley; New York.
- MICHALSKI, R. S. (1973) *Discovering classification rules using variable-valued logic system*. Proc. 3rd Intern. Joint Conf. Artif. Intell. University Stanford.
- MIGNONE, R. J., DONNELLY, E. F., SADOWSKY, D. (1970) *Psychological and neurological comparison of psychomotor and nonpsychomotor epileptic patients*. Epilepsia. 11, 345.
- MIKULECKY, D. C. (1983) *Network thermodynamics: a candidate for a common language for theoretical and experimental biology*. Am. J. Physiol. 245, R1.
- MILHORN, H. T. (1966) *The Application of Control Theory of Physiological Systems*. Saunders, Philadelphia., Pa.
- MILNER, B. (1974) *Hemispheric specialization: Scope and limits*. En: F. O. Schmitt y F. G. Worden (eds.). The Neurosciences. Third Study Program. M. I. T. Press. Cambridge, MA.
- MILNER, B., TAYLOR, L., SPERRY, R. W. (1968) *Lateralized suppression of dichotically presented digits after commissural section in man*. Science. 161, 184.
- MILSTEIN, C. (1981) *Monoclonal antibodies from hybrid myelomas* Proc. R. Soc. Lond. B. 211, 393.
- MILLER, D. J., RYAN, E. B., SHORT, E. J. et. al. (1977) *Relationship between early habituation and later cognitive performance in infancy*. Child. Dev. 48, 658.
- MILLER, F. W., DAWSON, R. O., DIX, G. E., PARNAS, R. I. (1976) *The Mental Health Process (2nd. ed.)* Foundation Press.: Mineola, New York.
- MILLER, G. A., GALANTER, E., PRIBRAM, K. H. (1960) *Plans and the Structure of Behavior*. Henry Holt, New York.
- MILLER, J. G., SOBEL, B. E. (1982) *Cardiac ultrasoni tissue characterization*. Hospital Practice. 17, 143.
- MILLER, N. E. (1959) *Liberalization of basic S-R concepts: extensions to conflict behaviour, motivation, and social learning*. En: S. Koch (ed.); Psychology: A study of a Science. McGraw; New York. 2, 196.
- MILLER, N. E., DWORKIN, B. R. (1977) *Effects of learning on visceral functions biofeedback*. New Eng. J. Med. 296, 1274.
- MILLER, R. A., POPLER, H. E., MYERS, J. D. (1982) *INTERNIST-1, an experimental computer-based diagnostic consultant for general internal medicine*. New Eng. J. Med. 307, 468.
- MILLER, P. Mc. C., INGHAM, J. G. (1976) *Friends, confidants, and symptoms*. Soc. Psychiatry. 11, 51.

- MILLNER, M., PAYNE, W. H., WAGGNER, R. G., McDAVID, W. D., DENNIS, M. J. SANK, V. J. (1978) *Determination of effective energies in CT calibration*. Med. Phys. 5, 543.
- MINORSKY, N. (1962) *Nonlinear Oscillations*. Van Nostrand; New York. pg. 118.
- MITTELSTAEDT, H. (1962) *Control systems of orientation in insects*. Annual Review of Entomology. 7, 177.
- MIZE, C. E. (1976) *Modeling techniques for medical diagnosis. II. Differential diagnosis of neonatal hepatitis ans biliary athresis*. Comput. Biomed. Res. 9, 239.
- MONIN, A. S., YAGLOM, A. N. (1971) *Statistical Fluid Mechanics: Mechanics of Turbulence*. MIT Press; Cambridge, MA. pg. 71.
- MONTROLL, E. W., WEST, B. J. (1979) *On an enriched collection of stochastic processes*. En: E. W. Montroll, J. L. Lebowitz (eds.); *Studies in Stistical Mechanics VII*. Nort-Holland; New York, pg. 61.
- MONOD, J. (1971) *El Azar y la Necesidad*. Seix Barral. Barcelona.
- MOON, R. B., RICHARD, J. H. (1973) *Determination of intracellular pH by <sup>31</sup>P magnetic resonance*. J. Biol. Chem. 248, 7276.
- MOOR, J. (1982) *Split brains and atomic persons*. Phil. Sci. 49, 91.
- MOORE, G. W., HUTCHINS, G. M. (1980) *Effort and demand logic in medical decision making*. Metamedicine. 1, 277.
- MOORE, G. W., HUTCHINS, G. N. (1981) *Three paradoxes of medical diagnosis*. Metamedicine. 2, 197.
- MOORE, G. P., PERKEL, D. H., SEGUNDO, J. P. (1966) *Statistical analysis and functional interpretation of neuronal spike data*. Ann. Rev. Physiol. 28, 493.
- MOORE, W. S. (1984) *Basic physcs and relaxation mechanisms*. British Med. Bull. 40, 120.
- MOORE, W. S., HOLLAND, G. N. (1980) *Experimental considerations in implementing a whole body multiple sensitive point nuclear magnatic resonance imaging system*. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 289, 511.
- MOORE-EDE, M. C., CZEISLER, C. A., RICHARDSON, G. S. (1983) *Circadian timekeeping in health and disease*. Part. 1. Basic properties of circadian pacemakers; y Part 2. Clinical implications of circadian rhytmicity. New Eng. J. Med. 309, 469.
- MORGAN, T. H. (1933) *The relation of genetic to physiology and medicine*. En: D. Baltimore (ed.) Nobel Lecture in Molecular Biology. Elsevier. New York. pg. 3.
- MORSE, P. M., FESHBACH, H. (1953) *Methods of theoretical Physics*. McGraw-Hill: New York.
- MOSCOVICI, S. (1983) *La revolución "icónica"*. Mundo Científico. 3, 703.
- MOSS, H. A. (1975) *Sex, age and state as determianants of mother-infant interactions*. In Sants, J., BUTCHER, H. J., (eds.) *Developmental Psychology: Selected Readings* Penguin. Books, Baltimore.
- MOSTOFSKY, D. I. (1965) *Stimulus Generalization*. Stanford University Press. California.
- MUELLER, R. K. (1978) *A new approach to acoustic tomography using diffraction techniques*. En: A. Meterell (ed.); *Acoustical Imaging*; Plenum Press, 8.

- MULTIPLE RISK FACTOR INTERVENTION TRIAL RESEARCH GROUP. (1982) *Multiple risk factor intervention trial*. J. Amer. Med. Ass. 248, 1465.
- MULLANI, N. A., GOULD, K. L. (1984) *Functional cardiac imaging: Positron emission tomography*. Hospital Practice. 19 (2), 103.
- MULLANI, N. A., HIGGINS, C. S., HOOD, J. T., CURIE, C. M. (1979) *PETT IV: Design analysis and performance characteristics*. IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-25, 180.
- MULLER, U., PILATUS, S., (1982) *On Hodgkin and Huxley's theory of excitable membranes*. Metamedicine. 3, 193.
- MUNICIO, A. M. (1969) *Proyección biológica de los lípidos*. Real Academia de Ciencias. Madrid.
- MUNICIO, A. M. (1980) *Ciencia y aristobiología*. Real Academia de Ciencias. Madrid.
- MUNICIO, A. M. (1984) *Biología del habla y del lenguaje*. Real Academia Española. Madrid.
- MURPHY, L. B. (1962) *The Widening World of Chicago: Paths Toward Mastery*. Basic Books, New York.
- MURRAY, H. A. (1963) *Explorations in Personality*. Oxford University Press, New York. (revision of 1958 test).
- MURRAY, H. A., MORGAN, C. D. A. (1945) *Clinical study of sentiments: I. Genetic Psychol. Monogr.* 32, 3.
- MUTTON, D. E., LEA, J. (1980) *Chromosome studies of children with specific speech and language delay*. Develop. Med. Chil Neurol. 22, 588.
- MYERS, R. E. (1962) *Transmission of visual information within and between the hemispheres*. En: V. B. Mountcastle (ed.): *Interhemispheric. Relations and Cerebral Dominance*. John Hopkins Press, Baltimore.
- MYERS, R. E., SPERRY, R. W. (1953) *Interocular transfer of a visual from discrimination habit in cats after section of the optic chiasm and corpus callosum*. Anatomical Rep. 115, 315.
- MYSLOBODSKY, M. S., HORESH, N. (1978) *Bilateral electrodermal activity in depressive patients*. Biol. Psychiatry. 6, 111.
- NAGEL, E. (1961) *The Structure of Science: Problems in the Logic of Scientific Explanation*. Routledge & Kegan Paul; Londres pg. 277.
- NAGEL, E., NEWMAN, J. R. (1970) *El teorema de Goedel*. Editorial Tecnos (Estructura y Función). Madrid.
- NAGEL, T. (1971) *Brain bisection and the unity of consciousness*. Synthese. 22, 396.
- NEBES, R. (1974) *Hemispheric specialization in commissurotomed man*. Psychol. Bull. 18, 1.
- NETLEY, C., ROVET, J. (1982) *Atypical hemispheric lateralization in Turner syndrome subjects*. Cortex 18, 377.
- NETLEY, C., ROVET, J. (1982a) *Verbal deficits in children with 47, XXV y 47, XXX Karyotypes. A descriptive and experimental study*. Brain and Language. 17, 58.
- NEUROHR, K. J., BARRETT, E. J., SHULMAN, R. G. (1983) *In vivo carbon 13 nuclear magnetic resonance studies of heart metabolism*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 80, 1603.
- NEWCOMBE, D. S., LAPES, M., THOMPSON, C., WRIGHT, E. Y. (1976) *Urinary excretion of 4-amino-5 imidazolecar-boxamide in X-linked primary hyperuricemia*. Clin. Res. 15, 45.

- NEWMAN, H. H., FREEMAN, F. N., HOLZINGER, K. J. (1937) *Twins: a Study of Heredity and environment*. Univ. Chicago Press. Chicago.
- NICOLIS, G., PRICOGINE, I. (1977) *Self-Organization in Nonequilibrium Systems*. Wiley; New York.
- NIHIRA, K., FOSTER, R., SPENCER, L. (1968) *Measurement of adaptive behaviour: A descriptive system for mental retardates*. Am. J. Orthopschiatry. 38, 622.
- NORTON, R. S. (1982) *<sup>13</sup>C studies of intact cells and tissues*. Bull. Magn. reson. 3, 29.
- NORTON, S. J., LINZER, M. (1979) *Ultrasonic reflectivity tomography: Reconstruction with circular transducer arrays*. Ultrasonic Imaging. 1, 2.
- NOTTEBOHM, F. (1970) *Ontogeny of bird song*. Science. 167, 950.
- NOTTEBOHM, F. (1977) En: S. R. Harvard, R. W. Dory y col. (eds.); *Lateralization in the Nervous System*. Academic Press. New York. pg. 23.
- NOYES, R., CLANCY, J., CROWE, R. (1978) *The familial prevalence of anxiety neurosis*. Arch. Gen. Psychiatry. 35, 1057.
- NRPB Ad hoc Advisory Group on NMR Clinical Imaging. (1983) *Revised guidance on acceptable limits to exposure during nuclear magnetic resonance clinical imaging*. Br. J. Radiol. 56, 947.
- NUDELMAN, S., ROEHRING, H., CAPP, M. P. (1982) *A study of photoelectronic-digital radiology. Part III: Image acquisition components and system design*. IEEE, Proc. 70, 715.
- NURNEBERGER, J. II., GERSHON, E. S. (1982) Genetic. En E. S. Paykel (ed.) *Handbook of Affective Disorders*. Churchill Livingstone. Edinburgh.
- NUSSBAUM, R. L., CROWDER, W. E., NYHAN, W. L., CASKEY, C. T. (1983) *A three-allele restriction-fragment-length polymorphism at the hypoxanthine phosphoribosyltransferase locus in man*. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 80. 4035.
- NYHAN, W. L., OLIVER, W. J., LESCH, M. (1965) *A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. II*. J. Pediat. 67, 257.
- O'CONNOR, M. E. (1980) *Mammalian teratogenesis and radio-frequency fields*. IEEE. Proc. 68, 56.
- ODYY, H. C., LOBTEIN, T. J. (1972) *Handed eye dominance in schizophrenia*. Br. J. Psychiatry. 120, 131.
- OLDENDORF, W. H. (1982) *NMR imaging: Its potential clinical impact*. Hospital Practice. 17(9), 119.
- O'LEARY, D. A. (1980) *A developmental study of interhemispheric transfer in children aged 5 to 10*. Chil Dev. 51, 743.
- OLSEN, L. F. DEGN, H. (1977) *Chaos in an enzyme reaction*. Nature. 267, 117.
- OLTON, D. S. (1977) *Memoria espacial*. Investigación y Ciencia. 11, 71.
- ONSAGER, L. (1931) *Reciprocal relations in irreversible processes*. Phys. Rev. 37, 405.
- ORKIN, S. H. (1982) *Genetic diagnosis of the fetus*. Nature. 296, 202.
- ORNSTEIN, R. (1977) *The Psychology of Consciousness*. Narcout Brace Jovanovich. New York.
- ORSZAG, S. A. (1970) *Indeterminacy of the moment problem for intermittent turbulence*. Phys. Fluids. 13, 2211.
- OWEN, F., CROSS, A. J., POLTER, M., CROW, T. J., LONGDEN, A. R. (1978) *Increased dopamine-receptor sensitivity in schizophrenia*. Lancet, ii, 223.

- PAGE, D., HARPER, M. E., LOVE, J., BÖTSTEIN. (1984) *Occurrence of trasposition from the X-chromosome long arm to the Y-chromosome short arm during human evolution*. Nature. 311, 119.
- PAP, A. (1953) *Reduction-Sentences and open concepts*. Methodos. 5, 3.
- PAP, A. (1962a) *An Introduction to the Philosophy of Science*. Free Press, New York.
- PAP, A. (1962b) *Semantics and Necessary Truth*. Yale University Press, New Haven, Conn.
- PARADISE, E., CURCIO, F. (1974) *The relationship of cognitive and affective behaviours to fear of strangers in small infants*. Dev. Psychol. 10, 476.
- PAREDES, J. A., HEPBURN, M. J. (1976) *The split brain and the culture and cognition paradox*. Current Antropology. 17, 121.
- PARENT, A., OLIVIER, A. (1970) *Comparative histochemical study of the corpus striatum*. J. Hirnforsch. 12, 75.
- PATEE, H. H. (1979) *Complementarity vs. reduction as explanation of biological complexity*. Am. J. Physiol. 236, R241.
- PATRICK, E. A. (1977) *Pattern recognition in medicine*. Systems, Man and Cybernetics Review. 6, 4.
- PATRICK, E. A. (1979) *Decision analysis in medicine: Methods and applications*. CRC Press. Boca Raton, FA.
- PATRICK, E. A., STELMACK, F. P., SHEN, L. L., (1974) *Review of pattern recognition in medical diagnosis and consulting relative to a new system model*. IEEE Trans. Syst. Man. Cyber. SMC-4, 1.
- PATTON, E. D. (1978) *Introduction to clinical decision making*. Seminars in Nuclear Medicine. 8, 273.
- PAUKER, S. G. (1976) *Coronary artery surgery: the use of decision analysis*. Annals of Internal Medicine. 8, 8.
- PAUKER, S. G., GORRY, G. A., KASSIRER, J. R., SCHWARTZ, W. B. (1976) *Towards the stimulation of clinical cognition*. Am. J. Med. 60, 981.
- PAUKER, S. G., KASSIRER, J. P. (1975) *Therapeutic decision marking: A cost-benefit analysis*. J. Med, New Eng. 293, 229.
- PAUKER, S. P., PAUKER, S. G. (1977) *Prenatal diagnosis: a directive approach to genetic counseling using decision analysis*. Yale J. Biol. Med. 50, 274.
- PAULING, L. (1968) *Orthomolecular psychiatry*. Science. 160, 265.
- PAULING, L., ITANO, H. A., SINGER, S/ J., WELLS, I. C. (1940) *Sickle cell anemia, a molecular disease*. Science. 110, 543.
- PAUGARTHER, D., WEIBEL, R. E. (1981) *Resolution effects on the sterological stimation of surface and volume and its interpretation in terms of fractal dimension*. J. Microscopy. 121, 51.
- PEARLMAN, R. A., INUI, T. S., CARTER, W. B. (1982) *Variability in physician bioethical decision-making. A case study of euthanasia*. Ann. Intern. Med. 97, 420.
- PEARSE, A. G. E. (1968) *Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin*. Proc. R. So. Lond (biol.) 170, 71.

- PEARSE, A. G. E. (1969) *The cytochemical and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the APUD series, and the embryologic, physiologic and pathologic, implications of the concept.* J. Histochem. Cytochem. 17, 303.
- PEARSE, A. G. E. (1976) *Peptides in brain and intestine.* Nature. 262, 92.
- PEARSE, A. G. E., POLAK, J. M., BLOOM, S. R. (1977) *The new gut hormones. Cellular sources, physiology, pathology, and clinical aspects.* Gastroenterology. 72, 746.
- PEARSE, A. G. E., TAKOR, T. (1976) *Neuroendocrine embryology and the APUD concept.* Clin. Endocrinol. 5 (suppl.), 229s.
- PECK, C. C. SHEINER, L. B., MARTIN, C. M. (1973) *Computer-assisted digoxin therapy.* New. Eng. J. Med. 298, 441.
- PEIRCE, CH. S. (1955) *Philosophical Writings of Peirce.* Dover Publications New York.
- PEIRCE, CH. S. (1972) *Charles S. Peirce: The Essential Writings.* Harper & Row, New York.
- PEIXOTO, M. M. (1962) *Structural stability on two-dimensional manifolds.* Topology. 1, 101.
- PELLEGRINO, E. D. (1976) *Philosophy of medicine: Problematic and potential.* Journal Medicine & Philosophy. 1, 5.
- PELLEGRINO, E. D., BILTZ, R. M., LETTERI, J. M., HIGHT, J. A. (1975) *Numerical taxonomy of uremic bone disease in man.* Clinical Research. 23, 446A.
- PENFIELD, W. (1966) *Speech, perception and the cortex.* En J. C. Eccles (ed.): Brain and Conscious. Experience, Springer Verlag, New York.
- PENN, M., DWORKIN, M. (1976) *Robert Koch and Two Vision of Microbiology.* Bacteriological Reviews. 40, 276.
- PERRIS, C. (1975) *EEG techniques in the measurement of the severity of depressive syndromes.* Neuropsychobiology. 1, 16.
- PETERSON, M. R., BEECHER, M. D., ZOLOTH, S. R., MOODY, D. B., STEBBINS, W. C. (1978) *Neural lateralization of species-specific vocalizations by Japanese macaques (Macaca fuscata).* Science. 202, 324.
- PETTEGREW, J. W., NICHOLS, J. S., STEWART, R. M. (1979) *Fluorescence spectroscopy on Huntington's fibroblasts.* J. Neurochem. 33, 905.
- PETTEGREW, J. W., NICHOLS, J. S., STEWART, R. M. (1981) *Membrane studies in Huntington's disease: steady state fluorescence studies of intact erythrocytes.* Ann. Neurol. 8, 381.
- PHELPS, M. E. (1977) *Emission computed tomography.* Semin. Nucl. Med. 7, 337.
- PHELPS, M. E. (1981) *Positron computed tomography studies of cerebral metabolism: theory and applications in nuclear medicine.* Semin. Nucl. Med. 11, 32.
- PHELPS, M. E., HOFFMAN, E. J., HUANG, S. C., KUHL, D. E., (1978) *ECAT: A new computerized tomographic imaging system for positron emitting radiopharmaceuticals.* J. Nucl. Med. 19, 635.
- PHELPS, M. E., HOFFMAN, E. J., MULLANI, N. A., TER-POGOSSIAN, M. M. (1975) *Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography.* J. Nucl. Med. 16, 210.
- PHELPS, M. E., HOFFMAN, E. J., SELIN, C. (1978) *Investigación of 18F-2deoxyglucose for the measurement of myocardial glucose metabolism.* J. Nucl. Med. 19, 1311.



- PHELPS, M. E., HOFFMAN, E. J., TERPOGOSIAN, M. M. (1975) *Attenuation coefficients of various body tissues, fluids and lesions at photon energies of 18 to 136 keV*. *Radiology*. 117, 573.
- PHELPS, M. E., HUANG, S. C., HOFFMAN, E. J., KUHL, D. E. (1979) *Validation of tomographic measurement of cerebral blood volume with C-11 labeled carboxy hemoglobin*. *J. Nucl. Med.* 20, 328.
- PHELPS, M. E., HUANG, S. C., HOFFMAN, E. J., SELIN, C., SOKOLOFF, L., KUHL, D. E. (1979) *Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18) 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method*. *Ann. Neurol.* 6, 371.
- PHELPS, M. E., MAZZIOTTA, J. C., HUANG, S. C. (1982) *Study of cerebral function with positron computed tomography*. *J. Cereb. Blood. Flow Metabol.* 2, 113.
- PHELPS, M. E., SCHELBERT, H. R., MAZZIOTTA, J. C. (1983) *Positron computed tomography for studies of myocardial and cerebral function*. *Ann. Intern. Med.* 98, 339.
- PHILLIPS, L. BROVERMAN, I. K. (1966) *Social competence and psychiatric diagnosis*. *J. Abnorm. Psychol.* 71, 209.
- PHILLIPS, C. G., ZEKI, S., BARLOW, H. B. (1984) *Localization of function in the cerebral cortex: Past, present, and future*. *Brain*. 107, 327.
- PIAGET, J. (1959) *Judgement and Reasoning in the Child*. Routledge & Kegan Paul, Littlefield, New York.
- PIAGET, J. (1967) *Six Psychological Studies*. Random-House, New York.
- PIAGET, (1971) *Biology and Knowledge: An Essay on the Relations Between Organic Regulations and Cognitive Processes*. University of Chicago Press, Chicago.
- PIETTRE, A. (1977) *Aspects of economics, ethics and civilization*. *Intens. Care Med.* 3, 253.
- PLOOG, D. W. (1967) *The behaviour of squirrel monkeys (Saimiri sciureus) as revealed by sociometry, bioacoustics and brain stimulation*. En Altman, S. A. Ed, *Social Communication Among Primates*. Chicago Press, Chicago. pg. 149.
- PLUTCHIK, R. A. (1962) *The Emotions*. Randon House, New York.
- PLUTCHIK, R. A. (1980) *A general psychoevolutionary theory of emotion*. En Plutchik, R. (ed.). *Emotion: Theory Research and Experience*. Academic Press, New York, 1980.
- POGADY, J., FRIDRICH, J. (1976) *Left-handedness and right-handedness as manifestations of functional asymmetry and of the specialization of the crebral hemispheres, and psychopathology*. *Lek. Listy, Bratisl.* 65, 384.
- POLANYI, M. (1958) *Personal Knowledge*. Routledge. Londres.
- POLSON, M. J. R., BARKER, A. J., FREESTON, I. L. (1982) *Stimulation of nerve trunks with time-varying magnetic fields*. *Med. Biol. Eng. Comput.* 20, 243.
- POLSON, M. J. R., BARKER, A. J., GARDINER, S. (1982a) *The effect of rapid ride-time magnetic fields on the ECG of the rat*. *Clin. Phys. Physiol. Meas.* 3, 231.
- POLSKY, R., McGUIRE, M. T. (1979) *An ethological analysis of manic-depressive disorder*. *J. Nerv. Ment. Dis.* 167, 56.
- POLLARD, H. B., SHINDO, H., CREUTZ, C. E. (1979) *Internal pH and state of ATP in adrenergic chromaffin granules determined by 31P nuclear, magnetic resonance spectroscopy*. *J. Biol. Chem.* 254, 1170.

- POLLET, R. J., LEVEY, G. S. (1980) *Principles of membrane receptor physiology and their application to clinical medicine*. Ann. Intern. Med. 92, 663.
- POMEAU, Y., MANNEVILLE, P. (1980) *Intermittent transition to turbulence in dissipative dynamical systems*. Commun. Math. Phys. 74, 189.
- POPLE, H. E. (1977) *The formation of composite hypothesis in diagnostic problem solving: An exercise in synthetic reasoning*. Proc. 5th Int. Joint Conf. Artif. Intell. Cambridge. MA.
- POPLE, H. E. (1982) *Heuristic methods for imposing structure on ill-structured problems: The structuring of medical diagnostics*. En P. Solovitz (ed.), Artificial Intelligence. Medicine. AAAS Symposium 51, Westview Press.
- POPLE, H. E., MYERS, J. D., MILLER (1975) *DIALOG: A model of diagnostic logic for internal medicine*. 4 th. Intern. Joint Confer. Artif. Intell. Tbilisi, Georgia, URSS.
- POPLE, J. A., SCHNEIDER, W. G., BERNSTEIN, H. J. (1959) *High resolution nuclear magnetic resonance*. McGraw-Hill, New York. 165.
- POPPER, K. R. (1974) *Conocimiento Objetivo*. Tecnos, Madrid.
- POPPER, K. R. (1974a) *The rationality of scientific revolutions*. En: R. Herré (ed.) Problems of Scientific. Revolution. Clarendon Press, Oxford. pg. 72.
- POPPER, K. R., ECCLES, J. C. (1980) *The Self and its Brain: an Argument for Interactionism*. Springer, New York.
- POST, F. (1962) *The social orbit of psychiatric patients*. J. Ment. Sci. 108, 759.
- POSTON, T., STEWARD, I. N. (1978) *Catastrophe Theory and its Applications*. Pitman.
- POUGETOUX, J. (1979) *Structures dissipatives et psychiatrie*. Agressiologie. 20A, 91.
- PRICE, J. S. (1967) *The dominance hierarchy and the evolution of mental illness*. Lancet. 2, 243.
- PRICE, J. S. (1968) *Genetics of the illness*. Hosp Med. 37, 1172.
- PRICE, J. S. (1969) *The ritualization of agonistic behaviour as a determinant variation along the neuroticism/stability dimension of personality*. Proc. R. Soc. Med. 62, 1107.
- PRICE, L. R. (1979) *Electrical impedance computed tomography (ICT): A new CT imaging technique*. IEEE trans. Nucl. Sci. NS-26, 2736.
- PRIGOGINE, I. (1969) *Structure, dissipation and life*. En M. Marois (ed.) Theoretical Physics and Biology. Amsterdam, North-Holland. Pub. Co. pg. 23.
- PRIGOGINE, I. (1977) *L'ordre par fluctuations et le système social. En L'idée Régulation dans les Sciences*. Maloine-Doin. Paris pg. 153.
- PRIGOGINE, I. (1978) *Time, structure, and fluctuations*. Science. 201, 777.
- PRIGOGINE, I. (1980) *Physique, Temps et Devenir*. Mason. Paris.
- PRIGOGINE, I., NICOLIS, G., (1973) *Fluctuations and the mechanism of instabilities*. En M. Marois (ed.): From Theoretical Physics to Biology. Basel, S. Karger. pg. 89.
- PRIGOGINE, I., STENGERS, A. (1973) *La Nouvelle Alliance*. Gallimard. Paris.
- PRIMUS, F. J., NEWELL, K. D., BLUE, A. (1983) *Immunological heterogeneity of carcinoembryonic antigen: Antigen determinants on carcinoembryonic antigen distinguished by monoclonal antibodies*. Canc. Res. 43, 686.

- PRITCHARD, P. B., III, LOMBROSO, C. T., McINTYRE, M. (1980) *Psychological complications of temporal lobe epilepsy*. Neurology. New York. 30, 227.
- PROCTOR, W. G., YU, F. C. (1950) *The dependence of a nuclear magnetic resonance frequency upon chemical compound*. Phys. Rev. 77, 717.
- PROMIS Laboratory (1978) *Representation of medical knowledge and PROMIS*. Proc. 2nd. Ann. Symp. Comput. Appl. Med. Care. Ed. F. H. Orthner. IEEE, New York.
- PROPPING, P., REY, E. R., BECKMANN, H. (1981) *Platelet monoamine oxidase in healthy subjects: The "biochemical high-risk paradigm" revisited*. Arch. Psychiat. Nervenkrank. 955, 1.
- PROVOST, M. DECARIE, T. (1974) *Modifications du rythme cardiaque chez enfants de 9-12 mois au cours de la rencontre avec la personne étrangère*. Can. J. Behav. Sci. 6, 154.
- PUCCELLI, R., (1977) *Sperry on consciousness: A critical appreciation*. J. Med. Phil. 2, 127.
- PUCCELL, E. M., TORREY, H. C. POUND, R. V. (1946) *Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid*. Phys. Rev. 69, 37.
- PYKETT, I. L. (1982) *Imágenes por RMN en medicina*. Investigación y Ciencia (Scient. Amer.) julio, 32.
- PYKETT, I. L. (1983) *Instrumentation for nuclear magnetic resonance imaging*. Semin. Nucl. Med. 8, 319.
- PYKETT, I. L., ROSEN, B. R. (1983) *Nuclear magnetic resonance: In vivo proton chemical shift imaging*. Radiology. 149, 197.
- QUITKIN, F., RIFKIN, A., KLEIN, D. E. (1976) *Neurologic soft signs in schizophrenia and character disorders: Organicity in schizophrenia with premorbid associativity and emotionally unstable character disorders*. Arch. Gen. Psychiatry. 33, 845.
- RABKIN, J., STRUENING, E. L. (1976) *Life events, stress and illness*. Science. 194, 1013.
- RADDA, K., BORE, P. J., RAJAGOPALAN, B. (1984) *Clinical aspects of  $^{32}\text{P}$  NMR spectroscopy*. Br. Med. Bull. 40, 155.
- RADON, J. (1917) *Über die Bestimmung von Funktionen durch tre Intergralwerte langs gewisser Mannigfaltigkeiten*. Ber. Saechsische Academie der Wissenschaften. 29, 262.
- RADZIUK, J., NORWICH, K. H. VRANIC, M. (1982) *Experimental validation of measurements of glucose turnover in non-steady state*. Am. J. Physiol. 243, E84.
- RAHE, R. (1974) En: B. S. Dohrenwend., P. Dohrenwend (eds.). Wiley, New York. pg. 73.
- RAMACHANDRAN, G. N., LAKSHMINARAYANAN, A. V. (1971) *Three dimensional reconstructions for radiographs and electron micrographs: Application of convolutions instead of Fourier transforms*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 68, 2236.
- RAPOPORT, A. (1947) *Mathematical theory of motivation interaction of two individuals*. Bulletin of Mathematical Biophysics. 9, 17.
- RAS, Z. (1976) *A Mathematical Model of a Diagnostic Experiment*. Columbia Univ. Press, New York.
- RASHEVSKY, N. (1947) *A problem in mathematical biophysics of the interaction of two or more individuals which may be of interest in mathematical sociology*. Bulletin of Mathematical Biophysics. 9, 9.

- REDLICH, F. C. (1976) *Editorial reflections on the concepts of health and disease*. J. Med. Phil. 1, 269.
- REICH, W. T. (ed.) (1978) *Encyclopedia of Bioethics (4 vols.)* The Free Press, New York.
- REICH, T., CLONINGER, C. R., SUAREZ, B., RICE, J. (1982) *Genetics of the affective disorders*. En J. K. Wing, L. Wing (eds.) *Handbook of Psychiatry: Psychoses of Unknown Aetiology*. Cambridge University Press. Cambridge.
- REICHARD, F., KELLY, R. B. (1983) *A molecular description of nerve terminal function*. Ann. Rev. Biochem. 52, 871.
- REISER, S. J. (1979) *Influencia del estetoscopio en el desarrollo de la medicina*. Investigación y Ciencia, 31, 94.
- REITE, M., ZIMMERMAN, J. (1978) *Magnetic phenomena of the central nervous system*. Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 7, 167.
- REIVICH, M., KUHL, D., WOLF, A. (1979) *The (18F) fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man*. Circ. Res. 44, 127.
- RELLAS, H. S., CORBETT, J. R., KULKARNI, P., MORGAN, CH., DEVOUS, M. D., BUJA, M. (1983) *Iodine-123 phenylpentadecanoic acid: Detection of acute myocardial infarction and injury in dogs using an iodinated fatty acid and singlephoton emission tomography*. Am. J. Cardiol. 52, 1326.
- RESCHER, D. (1963) *Discrete state systems, Markov chains, and problems in the theory of scientific explanation and prediction*. Philosophy of Science. 30, 325.
- REUCHLIN, M. (1969) *La Psychologie Différentielle*. PUF, Paris.
- REYNOLDS, V. (1976) *The Biology of Human Action*, W. H. Freeman & Co., San Francisco.
- REYNOLDS, P. C. (1977) *The emergence of early hominid social organization I. The attachment systems*. In Yearbook of Physical Anthropology. 20, 73.
- RICHERSON, P. J. (1977) *Ecology and human ecology: A comparison of theories in the biological and social sciences*. Am. Etnol. 4, 1.
- RICHERSON, P. J., BOYDS, R. A. (1978) *Dual inheritance model of the human evolutionary process. I. Basic postulates and a simple model*. J. Soc. Biol. Struct. 1, 127.
- RIERDAN, J., WIENER, M. (1977) *Linguistic immediacy of schizophrenics in different proxemic conditions*. J. Consult. Clin. Psychol. 45, 1209.
- RILEY, V. (1981) *Psychoneuroendocrine influences on immunocompetence and neoplasia*. Science. 121, 1100.
- RINZEL, J. (1978) *Repetitive activity and Hopf bifurcation under point stimulation for a simple Fitzhugh-Nagumo nerve conduction model*. J. Math. Biol. 5, 363.
- ROBERTS, R. B. (1969) *The biochemical basis of long-term memory* Quart. Rev. Biophys. 2, 135.
- ROBBINS, T. W. (1984) *Cortical noradrenaline, attention and arousal*. Psychol. Med. 14, 13.
- ROCKSON, S., STONE, R., VAN DER WEYDEN, M., KELLEY, W. N. (1974) *Lesch-Nyhan syndrome: Evidence for abnormal adrenergic function*. Science. 186, 934.
- ROCHFORD, J. M. SWARTZBURG, M., CHOWDHREY, S. M., GOLDSTEIN, L. (1963) *Some quantitative EEG Correlates of psychopathology*. Clin. Pharmacol. Ther. 4, 10.

- ROEMER, R. A., SHAGASS, C., STRAUMANIS, J. J. PATER. (1978) *Evoked potential measurements suggesting lateralized hemisphere dysfunction in chronic schizophrenics*. Biol. Psychiatry, 13, 185.
- ROGERS, W., RYACK, B., MOELLER, G. (1979) *Computer-aided medical diagnosis: Literature review*. Int. J. Biomed. Comp. 10, 267.
- ROITBAK, A. I. (1960) *Electrical phenomena in the cerebral cortex during the extinction of orientation and conditioned reflexes*. En Jasper, H. H. Smirnov, G. D., (eds.), Moscow colloquium on Electroencephalography of Higher Nervous Activity). EEG Clin. Neurophysiol. 13, (suppl) 91.
- ROSATI, R. A., WALLACE, A. G., STEAD, E. A. (1973) *The way of the future*. Arch. Intern. Med. 131, 285.
- ROSE, J. (ed.) (1969) *Computers in Medicine*. J. & A. Churchill Ltd. London.
- ROSEN, R. (1969) *Hierarchical organization in automata theoretic models of the central nervous systems*. En Information Processing in the Nervous System K. N. Leobovic (ed.). Springer-Verlag, New York.
- ROSEN, R. (1970) *Dynamical System Theory in Biology*. Wiley, New York. 1.
- ROSEN, R. (1978) *Fundamentals of Measurement and Representation of Natural Systems*. North-Holland, New York.
- ROSENBERG, R. N. (1981) *Biochemical genetics of neurologic disease*. J. Med. New Eng. 305, 1181.
- ROSENBERG, R. N. PETTEGREW, J. W. (1980) *Neurology*. Grune & Stratton, New York. pg. 165.
- ROSENBLOOM, F. M., KELLEY, W. N., MILLER, J., HENDERSON, J. F., SEEGMILLER, J. E. (1967) *Inherited disorder of purine metabolism: Correlation between central nervous system dysfunction and biochemical defects*. J. A. M. A. 202, 175.
- ROSENKRANTZ, B. G. (1976) *Causal thinking in erewhon and elsewhere*. J. Med. Phil. 1, 372.
- ROSENTHAL, D. (1970) *Genetic Theory and Abnormal Behaviour*. McGraw-Hill, New York.
- ROSENTHAL, D., WENDER, P. H. KETY, S. S. (1971) *The adopted-away offspring of schizophrenics*. Am. J. Psychiat. 128, 307.
- ROSENTHAL, R., BIGELOW, L. B. (1972) *Quantitative brain measurements in chronic schizophrenia*. Br. J. Psychiatry. 121, 259.
- ROSENTHAL, D. (1970) *Genetic Theory Abnormal behaviour*. McGraw-Hill, New York.
- ROSENTHAL, R., BIGELOW, L. B. (1972) *Quantitative brain measurements in chronic schizophrenia*. Br. J. Psychiatry. 121. 259.
- ROSES, A. D., PERICAK-VANCE, M. A., YAMAOKA, L. H., STUBBLEFIELD, E., STAJICH, J., VANCE, J. M., ROSES, M. J., CARTERD, B. (1983) *Recombinant DNA strategies in genetic neurological diseases*. Muscle & Nerve. 6, 339.
- ROSS, D. A., GLICK, S. D., MEIBACH, R. C. (1981) *Sexually dimorphic brain and behavioral asymmetries in the neonatal rat*. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 78, 1958.
- ROSSIER, J., FRENCH, E. D., RIVIER, C., LING, N., GUILLEMIN, R. BLOOM, F. E. (1977) *Foot-shock induced stress increases B-endorphin levels in blood but not brain*. Nature. 270, 618.
- ROSSLER, O. E. (1976) *Chemical turbulence: chaos in a simple reaction diffusion system*. Z. Naturforsch. A31, 1168.

- ROSSLER, O. E., KAHLERT, C. (1979) *Winfree meandering in a 2-dimensional 2-variable excitable medium*. Z. Naturforsch. 34, 565.
- ROTHMAN, D. L., HOLLANDER, J. A., BENDALL, M. R., SHULMAN, R. G. (1984) Citado por ALGER, J. R., SHULMAN, R. G. (1984)
- ROTHSTEIN, E. (1979) *The dream of mind and machine*. NY Rev. 34, 6.
- ROUTTENBERG, A. (1979) *El sistema de recompensa del cerebro*. Investigación y Ciencia. 28, 76.
- ROWLAND, S. W. (1976) *The effect of noise in the projection data on the reconstruction produced by computerized tomography*. Proc. Soc. Photo-Opt. Instrum. Eng. 96, 124.
- ROWLEY, P. T. (1984) *Genetic screening: Marvel or menace?* Science. 225, 138.
- ROY, O. Z. (1980) *Summary of cardiac fibrillation thresholds for 60Hz currents and voltage applied directly to the heart*. Med. Biol. Eng. Comput. 18, 657.
- ROYAUMONT, Coloquios (1966) *El concepto de Información en la Ciencia Contemporánea*. Siglo XXI Editores, S. A. México.
- RUDDLE, F. H. (1981) *A New era in mammalian gene mapping: somatic cell genetics and recombinant DNA methodologies*. Nature. 294. 115.
- RUGGERE, M. D., POSNER, B. I. (1982) *Polypeptide hormone receptors: their role in the pathogenesis of human disease* Clin. Invest. Med. 5, 69.
- RUELLE, D., TAKENS, F. (1971) *On the nature of turbulence*. Commun. Math. Phys. 20, 167.
- RUNGE, V. N., CLANTON, J. A., LUKERHART, C. M. (1983) *Paramagnetic agents for contrast-enhanced NMR imaging: a review*. Am. J. Roent. 141, 1209.
- RUSHING, W. A. ORTEGA, S. T. (1979) *Socioeconomic status ans mental disorder: New evidence and a sociomedical formulation*. Am. J. Sociol. 84, 1175.
- SADEGH-ZADEH, K. (1980) *Toward metamedicine*. Metamedicine. 1, 30.
- SADEGH-ZADEH. (1980a) *Bayesian diagnostic: A bibliography*. Metamedicine. 1, 107.
- SADEGH-ZADEH, K. (1981) *Foundations of clinical praxiology: The relativity of medical diagnosis*. Metamedicina. 2, 183.
- SADEGH-ZADEH. (1981a) *The three paradoxes lost: A response to Moore and Hutchins*. Metamedicine. 2, 217.
- SADEGH-ZADEH, H. (1982) *Foundations of clinical praxiology: Categorical ans conjectural diagnoses*. Metamedicine. 3, 101.
- SAKMANN, B., PATLAK, J., NEHER, E. (1980) *Single acetylcholine-activated channels show burst kinetics in the presence of desensitizing concentrations agonist*. Nature. 286, 71.
- SALAMY, D. (1978) *Commissural transmission: Maturational changes in humans*. Science. 200, 1409.
- SALLES-CUNHA, S. X., BATTOCLETTI, J. H., SANCES, A. (1980) *Steady magnetic fields. in electromagnetic flowmetry*. IEEE. Proc. 68, 149.
- SANG, J. H. (1972) *Nature, nurture and eugenics*. Pstgrad. Med. J. 48, 227.
- SAPPENFIELD, R. W., BEELLER, M. F., CATROU, P. G., BOUDREAU, D. A. (1981) *Nine-cell diagnostic decision matrix: A model of the diagnostic process; a framework for evaluating diagnostic protocols*. Am. J. Clin. Pathol. 75, 769.

- SATZ, P. (1972) *Pathological left-handedness: An explanatory model*. Cortex. 8, 121.
- SATZ, P. (1973) *Left-handedness and early brain insult: An explanation*. Neuropsychologia. 11, 115.
- SAUNDERS, P. T. (1980) *An Introduction to Catastrophe Theory*. Cambridge Uni. Press. Cambridge.
- SAUNDERS, R. D., ORR, J. S. (1983) *Biological effects of NMR*. En C. L. Partian, A. E. James, F. D. Rollo, R. R. Price. (eds.): Nuclear Magnetic Resonance (NMR) imaging. Saunders, Philadelphia, PA. pg. 383.
- SAUNDERS, R. D., SMITH, H. (1984) *Safety aspects of NMR clinical imaging*. British Med. Bull. 40, 148.
- SCOTT, J. P. (1969) *Early Experience and the Organization of Behaviour*. Brooks-Cole Publishing Co., Belmont, Calif.
- SCUDDER, H. J. (1978) *Introduction to computer aided tomography*. IEEE Proc. 66, 628.
- SCULZ, R. A., OLSON, E. C., HAN, K. S. (1977) *A comparison of the number of rays vs. the number of view in reconstruction tomography*. Proc. Soc. Photo-Opt. Instrum. Eng. 127, 313.
- SCHAFFER, H. R. (1971) *The Growth of Sociability*. Penguin Books, Baltimore.
- SCHAFFER, H. R. (1977) *Mothering*. Open Books. London.
- SCHAFER, A. (1982) *The ethics of the randomized clinical trial*. New. Eng. J. Med. 307, 719.
- SCHEFLEN, A. E. (1963) *Communication and regulation in psychotherapy*. Psychiatry. 26, 126.
- SCHEFLEN, A. E. (1964) *The significance of in communion systems*. Psychiatry., 27, 316.
- SCHELBERT, H. R., HENZE, E., PHELPS, M. E. (1980) *Emission tomography of the heart*. Semin. Nucl. Med. 10, 355.
- SCHELBERT, H. R., HENZE, E., PHELPS, M. E. (1982) *Assessment of regional myocardial ischemia by positron emission computed tomography*. Am. Heart J. 103, 588.
- SCHELBERT, H. R., HENZE, E., SCHON, H. R., KEEN, R., HANSEN, H., SELIN, C., HUANG, SC., BARRIO, J. R., PHELPS, M. E. (1983) *C-11 palmitate for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron computed tomography. III. In vivo demonstration of the effects of substrate availability on myocardial metabolism*. Am. Heart J. 105, 492.
- SCHELBERT, H. R., PHELPS, M. E., HOFFMAN, E. J. (1979) *Regional myocardial perfusion assessed with N-13 labeled ammonia and positron emission computerized axial tomography*. Am. J. Cardiol. 43, 209.
- SCHELBERT, H. R., PHELPS, M. E., HUANG, S. C. (1981) *N-13 ammonia as an indicator of myocardial blood flow: Factors influencing its uptake and retention in myocardium*. Circulation. 63, 1259.
- SCHELBERT, H. R., PHELPS, M. E., SHINE, K. I. (1983) *Imaging metabolism and biochemistry - new look at the heart*. Am. Heart J. 105, 522.
- SCHELBERT, H. R., WISENBERG, G., PHELPS, M. E. (1982) *Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic vasodilation. VI. Detection of coronar artery disease in man with intravenous N-13 ammonia and positron computed tomography*. Am. J. Cardiol. 49, 1197.
- SCHELER, M. (1961) *Man's Place in Nature*. Noonday Press, New York.

- SCHENKEIN, I., BUEKER, E. D., HELSON, L., AXELROD, F., DANCIS, J. (1974) *Increased nerve-growth-stimulating activity in disseminated neurofibromatosis*. J. Med. New Eng. 290, 613.
- SCHIFF, M. DUyme, M., DUMARET, A., STEWART, J., TOMKIEWICZ, S., FEINGLOD, J. (1978) *Intellectual status of working-class children adopted early into upper-middle-class families*. Science. 200, 1503.
- SCHLEIFER, S. J., KELLER, S. E., CAMERINO, M., THORNTON, J. C., STEIN, M. (1983) *Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement*. J. Amer. Med. Ass. 250, 374.
- SCHON, H. R., SCHELBERT, H. R., NAJARI, A. (1982) *C-11 labeled palmitic acid for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron computed tomography. I. Kinetics of C-11 palmitic acid in normal myocardium*. Am. Heart J. 103, 532.
- SCHON, H. R., SCHELBERT, H. R., NAJAFI, A. (1982a) *C-11 labeled palmitic acid for the noninvasive evaluation of regional tomography. II. Kinetic of C-11 palmitic acid in acutely ischemic myocardium*. Am. Heart J. 103, 548.
- SCHOOLMAN, H. M., BERNSTEIN, L. M. (1978) *Computer use in diagnosis, prognosis and therapy*. Science. 200, 926.
- SCHOUTEN, J. A. (1954) *Tensor analysis for physicists*. Clarendon Press. Oxford.
- SCHRÖEDINGER, E. (1945) *What is life?* Cambridge Univ. Press; Cambridge.
- SCHULTZ, J. E., SIGGINS, G. R., SCHOCKER, F. W., TURCK, M., BLOOM, F. E. (1981) *Effect of prolonged treatment with lithium and tricyclic antidepressants on discharge frequency, norepinephrine responses and beta receptor binding in rat cerebellum: electrophysiological and biochemical comparison*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 216, 28.
- SCHWARTZ, W. B. (1970) *Medicine and the computer. The promise and problems of change*. New Eng. J. Med. 283, 1257.
- SCHWARTZ, J. L., CROOKS, L. E. (1982) *NMR imaging produces no observable mutation or cytotoxicity in mammalian cells*. AJR 139, 583.
- SCHWARTZ, W. B., GORRY, G. A., KASSIER, J. P., ESSIG, A., (1983) *Decision analysis and clinical judgment*. Amer. J. Med. 55, 459.
- SCHWEITZER, L. (1979) *Differences of cerebral lateralization among schizophrenic and depressed patients*. Biol. Psychiatry. 14, 721.
- SCHWEITZER, L., BECKER, E., WELSH., H. (1978) *Abnormalities of cerebral lateralization in schizophrenic patients*. Arch. Gen. Psychiatry. 35, 982.
- SEEGMILLER, J. E., ROSENBLUM, F. M., KELLEY, W. N. (1967) *An enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis*. Science. 155, 1682.
- SELNES, O. A. (1974) *The corpus callosum: Some anatomical and functional considerations with special reference to language*. Brain Lang. 1, 111.
- SELVERSTON, A. I. (1980) *Are central pattern generators understandable?* Behav. Brain Sci. 3, 535.
- SELWYN, A. P., ALLAN, R. M., L'ABBATE, A. (1982) *Relation between regional myocardial uptake of Rubidium-82 and perfusion: Absolute reduction of cation uptake in ischemia*. J. Cardiol. 50, 112.
- SELWYN, A. P., ALLAN, R. M., PIKE, V. (1981) *Positive labeling of ischemic myocardium: A new approach in patients with coronary disease*. Am. J. Cardiol. 47, 481.



- SELYE, H. (1956) *The Stress of life*. McGraw-Hill, New York.
- SELYE, H. (1974) *Stress without Distress*. J. B. Lippincott Co, Philadelphia.
- SELYE, H. (1975) *The stress concept. Its philosophical and psychosocial implications*. Biosci. Commun. 1, 131.
- SELLARS, W. (1963) *Perception and Reality*. Humanities Press, New York. 1963.
- SEMMES, J. (1968) *Hemispheric specialization: A possible clue to mechanism*. Neuropsychologia. 6, 11.
- SERAFETINIDES, E. A. (1965) *Aggressiveness in temporal lobe epileptics and its relation to cerebral dysfunction and environmental factors*. Epilepsis. 6, 33.
- SESHADRI, V., WEST, B. J. (1982) *Fractal dimensionality of levy process*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 79, 4501.
- SHAFFER, J. (1975) *Roundtable discussion*. En: Evaluation and Explanation in the Biomedical Sciences. H. T. Engelhardt & S. F. Spicker Dordrecht. D. Reidel Pub. Co.
- SHAFTER, G. (1976) *Mathematical Theory of Evidence*. Princeton University Press. Princeton.
- SHAGASS, C., ROEMER, R. A., STRAUMANIS, J. J., AMADEO, M. (1979) *Temporal variability of somatosensory, visual, and auditory evoked potentials in schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry. 36, 1341.
- SHAKOW, D. (1967) *Understanding normal psychological function. Contributions from schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry. 17, 306.
- SHAKOW, D., RAPAPORT, D. (1964) *The influence of Freud on American psychology*. En Psychological Issues. International Universities Press, New York. 4, 13.
- SHARPLESS, S., JASPER, H. (1956) *Habituation of the arousal reaction*. Brain, 79, 655.
- SHAW, R. (1981) *Strange attractors, chaotic behavior, and information flow*. Z. Naturforsch. A36, 80.
- SHAW, T. M., ELSKEN, R. L. (1950) *Nuclear magnetic resonance absorption in hygroscopic materials*. J. Chem. Phys. 18, 1113.
- SHEINER, L. B., HALKIN, H., PECK, C. (1975) *Improved computer assisted digoxin therapy*. Ann. Intern. Med. 82, 619.
- SHEPP, L. A. (1980) *Computerized tomography and nuclear magnetic resonance*. J. Comput. Assist. Tomog. 4, 94.
- SHEPP, L. A., LOGAN, B. F. (1974) *The Fourier reconstruction of a head section*. IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-21, 21.
- SHEPP, L. A., STEIN, J. A. (1977) *Simulated reconstruction artifacts in computerized X-ray tomography*. En: M. M. TerPogossian (ed.); Reconstruction Tomography in Diagnostis Radiology and Nuclear Medicine. University Park Press, Baltimore, MD.
- SHERMAN, G. F., GALABURDA, A. M., GESCHWIND, N. (1982) *Neuroanatomical asymmetries in non-human species*. TINS 5, 429.
- SHERMAN, G. F., GARBANATI, J. A., ROSEN, G. D., YUTZEY, D. A., DENENBERG, V. H. (1980) *Brain and behavioral asymmetries for spatial preference in rat*. Brain Res. 192, 61.

- SHERMAN, H., REIFFEN, B., KOMAROFF, A. L. (1973) *Ambulatory care systems*. En: M. F. Driggs (ed.), *Problem-Directed and Medical Information Systems*. Intercontinental Medical Book Corporation, New York. pg. 143.
- SHIMKUMAS, A. (1978) *Hemispheric asymmetry and schizophrenic thought disorder*. En Schawart, S. (ed.) *Language and Cognition in Schizophrenia*. Halsted Press. New York.
- SHORTLIFFE, E. H. (1976) *Computer-Based Medical Consultation: MYCIN*. Elsevier-North Holland, New York.
- SHOUBRIDGE, E. A., BRIGGS, R. N., RADDA, G. K. (1982)  *$^31P$  NMR saturation transfer measurements of steady state rates of creatine kinase and ATP synthetase in the rat brain*. FEBS Lett. 140, 288.
- SHOPRER, M., CIVAN, M. M. (1974) *Effects of temperature and field strenght on NMR relaxation times of  $^{23}Na$  in frog striated muscle*. Biochim. Biophys. Acta. 354, 291.
- SHORTLIFFE, E. H., AXLINE, S. G., BUCHANAN, B. G., MERIGAN, T. C., COHEN, S. N. (1973) *An artificial intelligence program to advise physicians regarding antimicrobial therapy*. Comp. biomed. Res. 6, 544.
- SHORTLIFFE, E. H., BUCHANAN, B. G. (1975) *A model of inexact reasoning in medicine*. Math. Biosci. 23, 351.
- SHORTLIFFE, E. H., BUCHANAN, B. G., FEIGENBAUM. (1979) *Knowledge engineering for medical decision making: A review of computer-based clinical decision aids*. IEEE Proc. 67, 1207.
- SHORTLIFFE, E. H., SCOTT, A. C., BISCHOFF, M. B. (1981) *ONCOCIN: An expert system for oncology protocol management*. Proc. AAAI, pg. 876.
- SHULMAN, R. G. (1983) *Espectroscopía de RMN de células vivas*. Investigación y Ciencia. 78, 64.
- SIDTIS, J. J. (1982) *Music, pitch perception and the mechanisms of cortical hearing*. En: M. Gazzaniga (ed.). *Handbook of Cognitive. Neuroscience*.
- SIEGEL, R. K. (1977) *Alucinaciones*. Investigación y Ciencia. 15, 100.
- SIEGEL, R. K., WEST, L. J. (1975) *Hallucinations: Behaviour, Experience and Theory*. John Wiley & Sons, Inc.
- SIGGERS, D. C., ROGERS, J. G., BOYER, S. H. (1976) *Increased serve-growth-factor B-chain cross-recting material in familial dysautonomia*. New Eng. J. Med. 259, 629.
- SILVERMAN, C. (1980) *Epidemiologic studies of microwaves effects*. IEEE. Proc. 68, 78.
- SILVERMAN, W. A. (1983) *The public character of scientific medicine*. Perspect. Biol. Med. 26, 343.
- SILLERUD, L. O., ALGER, J. R., SHULMAN, R. G. (1981) *High resolution proton NMR studies of intracellular metabolites in yeast using  $^{13}C$  decoupling*. J. Magn. Reson. 45, 142.
- SILLERUD, L. O., SHULMAN, R. G. (1983) *Structure and metabolism of mammalian liver glycogen monitored by carbon-13 nuclear magnetic resonance*. Biochemistry. 22, 1087.
- SINGER, P. (1974) *Discovering Karl Popper*. NY Rev. 2, 22.
- SINGER, J. R. (1981) *Blood flow measurements by NMR*. EN L. Kauffman, L. E. Crooks, A. R. Margulis (eds.). *Nuclear Magnetic Resonance Imaging in Medicine*, Igaku-Shoin. Med, Pub. Tokyo.
- SINGH, M. M., GANG, M. A. (1974) *An ethological model of schizophrenia. A preliminary investigation*. Dis. Nerv. Syst. 35, 157.

- SKARIN, K. (1977) *Cognitive contextual determinants of stranger fear in six and eleven month old infants*. *Child. Dev.* 48, 537.
- SLAMECKA, V., CAMP, H. N., BADRE, A. N., HALL, W. D. (1977) *MARIS: A knowledge system for internal medicine*. *Infor. Process. Manag.* 13, 273.
- SLATER, E., BEARD, A. W., GLITHERO, E. (1963) *The schizophrenialike psychosis of epilepsy*. *Br. J. Psychiatry.* 109, 95.
- SLATER, E. T. O., HARE, E. H., PRICE, J. S. (1971) *Marriage and fertility of psychiatric patients compared with national data*. *Soc. Biol.* 18 (suppl), 560.
- SLEPIAN, D. POLLARK, H. O., LANDAU, H. T. (1961) *Prolate spheroidal wave functions, Fourier analysis and the uncertainty principle, I and II*. *Bell Syst. Tech. J.* 40, 43.
- SLICHTER, P. (1978) *Principles of Magnetic Resonance*. Springer-Verlag. Berlin. 2nd. ed.
- SLOMAN, L., KONSTANTAREA, M., DUNHAM, D. W. (1979) *The adaptive role of maladaptive neurosis*. *Biol. Psychiatry.* 14, 961.
- SMALE, S. (1967) *Differentiable dynamical systems*. *Bull. Am. Math. Soc.* 73, 747.
- SMALLING, R. W., GOULD, K. L. (1984) *Cardiovascular imaging: Ischemia and repercusion*. *Hospital Practice.* 19 (3), 163.
- SMITH, J. M. (1978) *La evolución del comportamiento*. *Investigación y Ciencia.* 26, 116.
- SMITH, R. (1983) *Qualitative mathematical models of endocrine systems*. *Am. J. Physiol.* 245, R473.
- SMITH, W. J. (1977) *The behavior of communication*. Harvard University Press, Cambridge, Mass.
- SMITH, W. R. (1980) *Hypothalamic regulation of pituitary secretion of luteinizing hormone. II. Feedback control of gonodotropin secretion*. *Bull. Math. Biol.* 42, 57.
- SNELL, G. D. (1981) *Studies in histocompatibility*. *Science.* 213, 172.
- SNOW, C. P. (1967) *Variety on Men*. Charles Scribner's Sons. New York.
- SNYDER, S. H. (1980) *Brain peptides as neurotransmitters* *Science* 209, 976.
- SNYDER, S. H. (1984) *Drug and neurotransmitter receptors in the brain*. *Science.* 224, 22.
- SOBEL, B. E., TER-POGOSSIAN, M. M., GELTMAN, E. M. (1981) *Positron-emission tomography in cardiac evaluation*. *Hospital Practice.* 16, 93.
- SOKOL, H. W., VALTIN, H. (1982) *The Brattleboro Rat* *Ann. New York Acad. Sci.* vol. 394.
- SOKOLOFF, L. (1981) *Localization of functional activity in the central nervous system by measurement of glucose utilization with radioactive deoxyglucose*. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.* 1, 7.
- SOKOLOFF, L., REIVICH, M., KENNEDY, C., DES ROSIERS, M. H., et al. (1977) *The (C-14) deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat*. *J. Neurochem.* 28, 898.
- SOLEM, J. C. BALDWIN, G. C. (1982) *Microholography of living organisms*. *Science.* 218, 229.
- SONG, H. B., CHO, Z. H., HILAL, S. K. (1982) *Direct Fourier transform NMR tomography with modified Kumar-Welti-Ernst (M KWE) method*. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* NS-29, 493.
- SOODAK, H., IBERALL, S. A. (1978a) *Homeokinetics: a physical science for complex systems*. *Sciences.* 201, 579.

- SOODAK, H., IBERALL, A. A. (1978b) *Osmosis, diffusion, and convection*. Am. J. Physiol. 235, R3.
- SOODAK, H., IBERALL, A. S. (1979) *Moore on osmosis*. Am. J. Physiol. 237, R114.
- SOUREK, K. (1965) *The Nervous Control of Skin Potentials in Man*. Nakladatelstvi Ceskoslovenske Akademie Ved, Praha.
- SOUTHERN, E. M. (1975) Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J. Mol. Biol.* 98, 503.
- SPERRY, R. W. (1961) *Cerebral organization and behaviour*. Science. 133, 1749.
- SPERRY, R. W. (1968) *Mental unity following surgical disconnection of the cerebral hemispheres*. Harvey Lect, Academic Press. New York.
- SPERRY, R. W. (1970) *Perception in the absence of the neocortical commissures*. Ass. Res. Nerrous Mental Dis. 48, 123.
- SPERRY, R. W. (1974) *Lateral specialization in the surgically separated hemisphere*. En *The Neurosciences: Third Study Program*. F. O. Schmitt, F. G. Worden (eds.). MIT. Press. Cambridge, MA.
- SPERRY, R. W. (1975) *How the developing brain gets itself properly wired for adaptive functioning*. In Sants, J., Butcher, H. J. (ed.) *Developmental Psychology*. Penguin Books, New York.
- SPERRY, R. W. (1977) *Forebrain commissurotomy and conscious awareness*. *J. Med. Phil.* 2, 101.
- SPERRY, R. W., GREEN, S. M. (1964) *Corpus callosum and perceptual integration of visual half fields*. *Anatomical Records*. 148, 237.
- SPERRY, J. W., STAMM, J., MINNER, N. (1956) *Relearning test for interocular transfer following decision of optic chiasma and corpus callosum in cats*. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 49, 529.
- SPRINGER, S. P., DEUTSCH, G. (1981) *Left Brain, Righth Brain*. W. H. Freeman, San Francisco.
- SRIDHARAN, N. S. (1978) *Guest Editorial*. *Artif. Intellig.* 11, 1.
- SRIHARI, S. N. (1981) *Representation of three-dimensional digital images*. *Comput. Surv.* 13, 399.
- SROUFE, A. L. (1977) *Wariness of strangers and the study of infant development*. *Chil Dev.* 48, 731.
- STANLEY, H. E. (1971) *Introduction to Phase Transitions and Critical Phenomena*. Oxford Univ. Press. New York.
- STARTSMAN, T. S., ROBINSON, R. E. (1972) *The attitudes of medical and paramedical personnel towards computers*. *Comp. Biomed. Res.* 5, 218.
- STEAD, W. W., BRANE, R. G., HAMMOND, W. E. (1977) *A computerized obstetric medical record*. *Obstet. Gyn.* 49, 502.
- STEELE, R. (1959) *Influences of glucose loading and of injected insulin on hepatic glucose output*. *Ann. Acad. Sci.* 82, 420.
- STEGMULLER, W. (1966) *Explanation, prediction, scientific systematization and nonexplanatory information*. *Ratio* 8, 1.
- STEGMULLER, W. (1983) *Estructura y Dinámica de Teorias*. Ariel. Barcelona.
- STEIN, M. A., WINTER, J. (1974) *Theory development in medical decision-making*. *Int. J. Bio-Med. Comput.* 5, 145.

- STEINER, R. E., RADDI, G. K., (eds.) (1984) *Nuclear magnetic resonance and its clinical applications*. British Med. Bull. 40, n° 2.
- STENHOUSE, D. (1974) *The Evolution of Intelligence*. Barnes and Noble, New York.
- STENT, G. S. (1975) *Limits to the scientific understanding of man*. Science. 187, 1052.
- STEVENS, S. S. (1966) *On the operation known as judgment*. American Scientist. 54, 385.
- STEVENS, S. S. (1975) *Psychophysics*. Wiley-Interscience, pg. 1.
- STINE, G. J. (1977) *Biosocial Genetics*. Macmillan, New York.
- STONE, T. J., BUCKMAN, T., NORDIO, P. L. (1965) *Spin-labeled biomolecules*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 54, 1010.
- STRAUSS, R. (1957) *The nature and status of medical sociology*. American Sociological Review. 22, n° 2.
- STRAUS, M. A. (1968) *Communication, creativity and problem-solving ability of middle and working-class families in three societies*. Am. J. Sociol. 73, 417.
- STRAUSS, J. S., CARPENTER, W. T., BARTKO, J. J. (1974) *Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. III*. Schizophr. Bull. 11, 61.
- STRAUSS, E., FITZ, C. (1980) *Occipital horn asymmetry in children*. Ann. Neurol. 8, 437.
- STRUENING, E., GUTTENTANG (eds.) (1975) *Handbook of Evaluation Research*. Sage. Beverly Hills. Calif.
- STUDDARD-KENNEDY, M., SHANKWEILER, D. (1970) *Hemispheric specialization for speech perception*. J. Acoust. Soc. Am. 48, 579.
- SUGERMAN, A. A., GOLDSTEIN, L., MARJERRISON, G., STOLTZFUS, N. (1973) *Recent research in EEG amplitude analysis*. Dis. Nerv. Syst. 34, 162.
- SUNDAY, D. (1975) *Pyramidal cells as hierarchical relators*. Lecture Notes. Math. 468, 105.
- SUPPE, F. (1979) *La Estructura de las Teorias Cientificas*. Editora Nacional. Madrid.
- SUTHERLAND, G. R. (1979) *Heritable fragile sites on human chromosomes: I. Factors affecting expression in lymphocyte culture*. Am. J. Human Genet. 31, 125.
- SUTTON, W., LINN, E. (1977) *Where the Money Was*. Ballantine Books. New York. pg. 148.
- SWEETMAN, L. (1967) *Urinary and cerebrospinal fluid oxypurine levels and allopurinol metabolism in the Lesch-Nyhan syndrome*. Fed. Proc. 27, 1055.
- SYNGE, J. L., SCHILD, A. (1949) *Tensor Calculus*. University of Toronto Press. Toronto.
- SZASZ, T. S. T. (1961) *The Myth of Mental Illness*. Hoeber-Harper, New York.
- SZER, W., OCHOA, S. (1964) *Complexing ability and coding properties of synthetic polynucleotides*. J. Mol. Biol. 8, 823.
- SZOLOVITZ, P. (1982) *Artificial Intelligence in Medicine*. AAAS Selected Symposium 51. Westview Press.
- SZOLOVITZ, P., PAUKER, S. G. (1978) *Categorical and probabilistic reasoning in medical diagnosis*. Artif. Intellig. 11, 115.

- SZUMOWSKI, W. (1949) *La philosophie de la médecine, son histoire son essence, sa denomination et sa définition*. Archives internationales d'histoire des sciences. 2, 1097.
- TAEGTMEYER, H. (1984) *Cardiovascular imaging: The biochemical basis*. Hospital Practice. 19, 137.
- TASAHIMA, S., ONOBAL, B., SCHWAN, H. P. (1979) *Effects of modulated RF energy on the EEG of mammalian brains*. Rad. Environ. Biophys. 16, 15.
- TALBOT, S. A. GESSNER, U. (1973) *Systems Physiology*. John Wiley & Sons, New York.
- TAM, K. C. CHU, G., PEREZ-MENDEZ, V., LIN, C. B. (1978) *Three dimensional reconstruction in planar positron cameras using Fourier deconvolution of generalized tomograms*. IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-25, 152.
- TANAKA, E., LINUNA, Y. A. (1975) *Correction functions for optimizing the reconstructed image in transverse section scan*. Phys. Med. Biol. 20, 789.
- TATUM, E. L. (1959) *A case history in biological research*. Science 129, 1711.
- TAYLOR, D. A., ATLMAN, I., SORRENTINO, B. (1968) *Interpersonal exchange as a function of reward/cost and situational factors: Expectancy confirmation-disconfirmation*. In *Proceedings of the Annual Convention, American Psychiatric Association Boston*. American Psychiatric Association, Washington, D. C. pg. 409.
- TAYLOR, D. C. (1975) *Factors influencing the occurrence of schizophrenic-like psychosis in patients with temporal lobe epilepsy*. Psychol. Med. 5, 249.
- TAYLOR, D. C. (1977) *Epilepsy and the sinister side of schizophrenia*. Dev. Med. Chil Neurol. 19, 403.
- TAYLOR, M. A. GREENSPAN, B., ABRAHAMS, R. (1979) *Lateralized neuropsychological dysfunction in affective disorder and Schizophrenia*. Am. J. Psychiatry. 136, 1031.
- TEACH, R. L., SHORTLIFFE, E. H. (1981) *An analysis of physician attitudes regarding computer-based consultation system*. Comp. Biomed. Res. 14, 542.
- TER-POGOSSIAN, M. M. (1967) *The Physical Aspects of Diagnosis Radiology*. Harper and Row, New York.
- TER-POGOSSIAN, M. M., KLEIN, M. S., MARKHAN, J. (1980) *Regional assesment of myocardial-metabolic integrithy in vivo by positron emission tomography with 11C-labeled palmitate*. Circulation. 61, 242.
- TER-POGOSSIAN, MULLANI, N. A., HOOD, J., HIGGINS, C. S. CURI, C. M. (1978) *A multistate positron emission computed tomography (PETT-IV) yielding trnaverse and longitudinal image*. Radiology. 128, 477.
- TER-POGOSSIAN, M. M., MULLANI, N. A., HOOD, J. J., HIGGINS, C. S., FICKE, D. C. (1978) *Desing consideration for a positron emission transverse tomography (PETT-V) for the imaging of the brain*. J. Comput. Assit. Tomog. 2, 439.
- TER-POGOSSIAN, M. M. RAICHLE, M. E., SOBEL, B. E. (1980) *Tomografía de emisión de positrones*. Investigación y Ciencia. 51, 88.
- TEWSON, T. J., RAICHLE, M. E., WELCH, M. J. (1980) *Preliminary studies with (18F) haloperidol: a radioligand for in vivo studies of the dopamine receptors*. Brin Res. Rev. 192, 291.
- THIRY, S. (1977) *Self-instructing physiopathological models*. En MEDINFO 77. D. B. Shires y H. Wolf (eds). North-Holland Publ. Co. Amsterdam.

- THOM, R. (1975) *Structural Stability and Morphogenesis*. Benjamin, Inc. Reading, MA.
- THOM, R., ZEEMAN, E. C. (1975) *Catastrophe theory: its present state and future perspectives*. Lecture Notes in Mathematics. 468, 366.
- THOMAS, P. J., ANI, M. (1982) *The sexual differentiation of the brain*. Molecular Aspects of Medicine. 5 (1), 1.
- THOMAS, T. Y. (1934) *The differential invariants of generalized spaces*. University Press. Cambridge.
- THOMASMA, D. C. (ed) (1984) *Autonomy and the doctor-patient relationship*. Theor. Med. 5, 1.
- THORPE, W. H. (1974) *Animal Nature and Human*. Anchor Garden City, New York. 1974.
- TINBERGEN, N. (1951) *The Study of Instinct*. The Clarendon Press. Oxford.
- TOUPIN, R. A. (1956) *The elastic dielectric*. Journal of Rational Mechanics and Analysis. 5, 849.
- TOURIAN, A. Y., SIDBURY, J. B. (1978) *Phenylketonuria*. En J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson (eds.). *The Metabolic Basis of Inherited Disease* (4th ed.). McGraw-Hill, New York. pg. 240.
- TRETIK, O. J. (1978) *Noise limitations in X-ray computed tomography*. J. Comput. Assist. Tomog. 2, 477.
- TRETIK, O. J., DELANY, P. (1979) *The exponential convolution algorithm for emission computed axial tomography*. Citado por A. C. Kak (1979).
- TRETIK, O. J., METZ, C. (1979) *The exponential Radon transform*. Citado por A. C. Kak (1979)
- TRIVERS, R. L. (1971) *The evolution of reciprocal altruism*. Q. Rev. Biol. 46, 35.
- TRUEDELL, C. (ed.) (1965) *The Rational Mechanics of Materials*. Gordon & Breach, New York.
- TSUANG, M. T., WOOLSON, R. F., FLEMING, J. A. (1979) *Long term outcome of major psychoses. I. Schizophrenia and affective disorders compared with psychiatrically symptom-free surgical conditions*. Arch. Gen. Psychiatry. 36, 1295.
- TUCKWELL, H. C., RICHTER, W. (1978) *Neurinal interspike time distributions and the estimation of neurophysiological and neuroanatomical parameters*. J. Theor. Biol. 71, 167.
- TURNER, G., DANIEL, A., FROST, M. (1980) *X-linked mental retardation, macro-orchidism and the Xq27 fragile site*. J. Pediat. 96, 837.
- UDUPA, J. K. (1983) *Display of 3D information in discrete 3D scenes produced by computerized tomography*. IEEE Proc. 71, 420.
- UEMATSU, S. (1976) *Medical Thermography: Theory and Clinical Application*. Brentwood.
- UNGERSTEDT, V. (1971) *Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigrostriatal system*. Acta Physiol. Scand. 367. 69.
- URSTAD, H. (1972) *Hemispheric dominance: A temporal lobe shift in psychotic behavior*. J. Oslo City Hosp. 29, 83.
- VAN WAGENEN, W., HERREN, R. (1940) *Surgical division of commissural pathways in the corpus callosum*. Arch. Neurol. Psychiat. 44, 740.
- VEBLEN, L. (1983) *Invariants of Quadratic Differential Forms*. University Press, Cambridge.
- VELARDE, M. G. (1978) *Estructuras disipativas y evolution*. Boletín Fundación "Juan March" 69, 3.

- VELARDE, M. G. (1982) *Dissipative structures and oscillations in reaction-diffusion models with or without time delay*. Lecture Notes in Physics. 164, 248.
- VELARDE, M. G. (1982a) *Steady states, limit cycles and the onset of turbulence. A few model calculations and exercises*. En T. Riste (ed.). *Nonlinear Phenomena at Phase Transitions and Instabilities*. Plenum Press, New York. pg. 205.
- VELARDE, M. G. (1983) *Transiciones, sinérgesis y evolución: de la física a la sociología*. Lección inaugural: UNED, octubre 1983.
- VELARDE, M. G., LE LAY, V. F. (1980) *Estructuras disipativas. I (algunas nociones básicas) y II (potenciales y catástrofes)*. El Basilisco. 10, 8.
- VELARDE, M. G., NORMAND, C. (1980a) *Convection*. *Scient. Amer.* 243, 92.
- VICKERY, D. M. (1974) *Computer support of paramedical personnel: The question of quality control*. Medinfo 74. Noerth-Holland, Amsterdam. pg. 281.
- VICTOR, N. (1980) *Medical diagnostics with nonparametrics allocation rules*. *Metamedicine*. 1, 85.
- VIDAL, C., PACAULT, A. (eds.) (1981) *Nonlinear Phenomena in Chemical Dynamics. Series in Synergetics*. Springer-Verlag, Berlín. vol. 12.
- VIEIRA, A. B. (1974) *Del'evolution de la schizophrénie considerée comme conflict territorial*. *Acta Psychiatr. Belg.* 74, 57.
- VISHNEVSKIY, A. A., ARTOBOLEVSKY, I. I., BYKOVSKY, M. L. (1973) *Machine diagnosis and information retrieval in Medicine in the USSR*. DHEW Pub. No. (NIH) 73, 424.
- VON EULER, U. S., ROSELL, S., UVNAS, B. (eds.) (1966) *Mechanisms of Release of Biogenic Amines* Pergamon Press, Oxford.
- VYSKA, K., FREUNDLIEB, C., HOCK, A. (1981) *The assesment of glucose transport across the blood brain barrier in man by use of 3-(11c)-methyl-D-glucose*. *J. Cerebr. Blood Flow Metab.* 1 (suppl), S42.
- WADA, J. A., CLARKE, R., HAMM, A. (1975) *Cerebral hemispheric asymmetry in humans*. *Arch. Neurol.* 32, 239
- WADE, G., ELLIOT, S., KHOGER, I., FLESHER, G., EISLER, J., MENSA, D., RAMESH, N. S., HEIDBREDER, G. (1978) *Acoustic echo computer tomography*. En A. Metherell (ed.) *Acoustic Holography*. Plenum Press. New York. vol. 8.
- WADE, N. (1980) *UCLA gene therapy racked by friendly fire*. *Science*. 210, 509.
- WAGNER, H. N. (1984) *Imaging CNS receptors: The dopaminergic system*. *Hospital Practice*. 19 (6), 187.
- WAGNER, H. N., BURNS, H. D., DANNALS, R. F., WONG, D. F., LANGSTROM, B. (1983) *Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography*. *Science*. 221, 1264.
- WAGNER, G., TAUTU, P., WOLBER, U. (1978) *Problems of medical diagnosis: A bibliography*. *Meth. Infor. Med.* 17, 55.
- WAHL, R. L., PARKER, C. W., PHILPOTT, G. W. (1983) *Improves radioimaging and tumor localization with monoclonal F(ab')<sub>2</sub>*. *J. Nucl. Med.* 24, 317.
- WAISBREN, S. E., NORMAN, T. R., SCHNELL, R. R., LEVY, H. L. (1983) *Speech and language deficits in early-treated children with galactosemia*. *J. Pediat.* 102, 75.



- WALKER, H. A., BIRCH, H. G. (1970) *Lateral preference and right left awareness in schizophrenic children*. J. Nerv. Ment. Dis. 151, 341.
- WALSH, R. N., CUMMINS, R. A. (1975) *Mechanisms mediating the production of environmentally induced brain changes*. Psychol. Bull. 82, 986.
- WALTER, D. O. (1968) *The indeterminacies of the brain*. Perspect. Biol. Med. 203, 207.
- WALTER, D. O. (1969) *Brain research-how to look at unobservables*. En E. M. Devwan (ed.), *Cybernetic and Management of Large Systems*. Spartan pg. 25.
- WALTER, D. O. (1971a) *Objectivity revised: models from 20th-century physical science for use in the human sciences*. Int. J. Neurosci. 1, 234.
- WALTER, D. O. (1971b) *Alternatives to continuity, observability and passivity in biological modelling: a tribute to McCulloch*. Math. Biosci. 11, 85.
- WALTER, D. O. (1980) *Choosing the right fictions of scientific law*. Am. J. Physiol. 239, R365.
- WALTER, D. O. (1981) *Computer analysis of synthesizing brain*. En N. Yamaguchi y I. Fujisawa, *Recent Advances in EEG and EMG-Data Processing*. Elsevier/Nort-Holland, Amsterdam.
- WALTER, D. O., YATES, F. E. (1981) *On physics and brain theories (concluding episode): a dialogue of criticism and response*. Am. J. Physiol. 240, R115.
- WALTERS, G. K., FAIRBANK, W. M. (1956) *Phase separation in He3-He4 solutions*. Phys. Rev. 103, 262.
- WALZER, S., GERALD, SHAN, S. A. (1978) *The XYY genotype*. Ann. Rev. Med. 29, 563.
- WARDLE, A. WARDLE, L. (1978) *Computer aided diagnosis - a review of research*. Meth. Inform. Med. 17, 15.
- WARNER, H. R. (1978) *Knowledge sectors for logical processing of patient data in the HELP system*. Proceesings of the Secosnd Annual Symposium on Computer Applications in Medical Care. IEEE, Washington, DC. pg. 1401.
- WARNER, H. R. (1980) *Computer-Assisted Medical Decision Making*. Academic Press. New York.
- WARNER, H. R., RUTHERFORD, B. D., HOUTCHENS, B. (1972) *A sequential approach to history taking and diagnosis*. Comput. Biomed. Res. 5, 65.
- WARNER, H. R., TORONTO, A. F., VEASY, L. G. (1964) *Experience with Bayes theorem for computer diagnosis of congenital heart disease*. Ann. Acad. Sci. New York. 115, 558.
- WARNER, H. R., TORONTO, A. F., VAESEY, L. G., STEPHESON, R. (1961) *A mathematical approach to medical diagnosis. Application to congenital heart disease*. J. Amer. Med. Ass. 177, 177.
- WARRINGTON, E. K., WEISKRANTZ, L. (1973) *The Physiological Basis of Memory*. Academic Press. New York.
- WARTOFSKY, M. W. (1975) *Organs, organisms and disease: human ontology and medical practice*. En Evaluation and Explantation in the Biomedical Sciences. H, T. Engelhardt & S. F. Spicker (eds.). D. Reidel Pub. Co. Dordrecht.
- WARTOFSKY, M. W. (1976) *Causality in medicine. Editorial*. J. Med. Phil. 1, 289.
- WATERMAN, D. A., HAYES-ROTH, F. (eds.) (1978) *Pattern-directed Inference Systems*. Academic Press, Inc. New York.

- WATSON, A. B., WRIGHT, J. S., LOUGHMAN, J. (1973) *Electrical thresholds for ventricular fibrillation in man*. Med. J. Aust. 1, 1179.
- WATSON, C. G., THOMAS, R. W., ANDERSEN, D., FELLING, J. (1968) *Differentiation of organics from schizophrenics at two chronicity levels by use of the Reitan-Halstead Organic Test Battery*. J. Consult. Clin. Psychol. 32, 679.
- WATSON, J. B. (1924) *Behaviorism*. The People's Institute Pub., New York.
- WATSON, R. J. (1974) *Medical staff response to a medical information system with direct physician-computer interface*. En. Medinfo 74. North-Holland Publ. Co. Amsterdam pg. 299.
- WATT, N. F., STOLOROV, R. D., LUBENSKY, A. W., McCLELLAND, D. C. (1970) *School adjustment and behavior of children hospitalized for schizophrenia as adults*. Am. Orthopsychiatry. 40, 637.
- WEBSTER, W. G. (1977) *Territoriality and the evolution of brain asymmetry*. En S. J. Dimond, D. A. Blizard (eds.), *Evolution and Lateralization of the Brain*. Acad. Sci. New York. pg. 213.
- WECHESLER, D. (1958) *Measurement and Appraisal of Adult Intelligence, 4th (ed.)* Williams & Wilkins, Baltimore. pg. 174.
- WEHR, T. A., GOODWIN, F. K. (1979) *Rapid cycling in manicdepressives induced by tricyclic antidepressants*. Arch. Gen. Psychiat. 36, 555.
- WEIBEL, E. R. (1979) *Stereological Methods (2 vols.)*. Academic Press. London.
- WEINBERGER, D. R., BIGELOW, L. B., KLEINMAN, J. E. (1980) *Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia*, arch. Gen. Psychiatry. 37, 11.
- WEINBERGER, D. R., LUCHINS, D. J., MORIHISA, J., WYATT, R. J. (1982) *Asymmetrical volumes of the right and left frontal and occipital regions of the human brain*. ann. Neurol. 11, 97.
- WEINBERGER, D. R., TORREY, E. F., NEOPHYTIDES, A. N., WYATT, R. J. (1979) *Structural abnormalities in the cerebral cortex of chronic schizophrenic patients*. Arch. Gen. Psychiatry. 36, 935.
- WEINBERGER, D. R., TORREY, E. F., NEOPHYTIDES, A. N. WYATT, R. J. (1980) *Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry. 36, 735.
- WEINSTEIN, M. C., FINEBERG, H. V. (1980) *Clinical Decision Analysis*. W. B. Saunders Co. Philadelphia.
- WEISNER, T. S. (1979) *Urban-rural differences in sociable and disruptive behavior of Kenya children*. Ethnology. 18, 153.
- WEISS, P. A. (1969) *The living system: determinism stratified*. En. A. Koestler, J. R. Smythies (eds.), *Beyond Reductionism*. Bacon. Boston MA. pg. 3.
- WEISS, P. A. (ed.) (1971) *Hierarchically Organized Systems in theory & Practice*. Hafner Pub. Co. New York.
- WEISS, E. S., HOFMAN, E. J., PHELPS, M. E. (1976) *External detection and visualization of myocardial ischemia with 11C-substrates in vitro and in vivo*. Cir. Res. 39, 24.
- WEISS, S. M., KULIKOWSKI, C. A. (1981) *Developing microprocessor-based expert models for instrument interpretation*. Proceedings IJCAI-81, Vancouver, B. C. pg. 853.
- WEISS, S. M., KULIKOWSKI, C. A., AMAREL, S., SAFIR, A. (1978) *A model-based method for computer-aided medical decision making*. Artific. Intell. 11, 145.

- WEISS, S., KULIKOWSKI, C. A., SAFIR, A., AMAREL, S. (1978) *Claucoma consultation by computer*. *comput. Biol. Med.* 8, 25.
- WELCH, M. J., TEWSON, T. J. (1979) *Radiopharmaceuticals for neurological studies*. En. J. A. Sorenson (ed.). *Radiopharmaceuticals. II. Soc. Nucl. Med.* New York.
- WESCHLER, H. (1976) *A fuzzy approach to medical diagnosis*. *Int. J. Biomed. Comput.* 7, 191.
- WEVER, R. A. (1982) *Commentary on the mathematical model of the human circadian system by Kronauer et al.* *Am. J. Physiol.* 242, R17.
- WEXLER, B. E. (1980) *Cerebral laterality and psychiatry: A review of the literature*. *Am. J. Psychiatry.* 137, 279.
- WEXLER, B. E., HENINGER, G. R. (1979) *Alterations in cerebral laterality during acute psychotic illnesses*. *Arch. Gen. Psychiatry.* 36, 278.
- WHITBECH, C., BROOKS, R. (1983) *criteria for evaluating a computer aid to clinical reasoning*. *J. Med. Phil.* 8, 51.
- WHITE, D. J. (1972) *Teoria de la Decisión*. Alianza Universidad. Madrid.
- WHITEHEAD, J. A. (1975) *A survey of hydrodynamic instabilities. En. Fluctuations, Instabilities, and Phases Transitions*. Plenum, R. Riste (ed.). New York. pg. 153.
- WIENER, N. (1948) *Cybernetics*. MIT. Press. Cambridge, MA.
- WIENER, F. (1975) *Computer stimulation of the diagnosis process in medicine*. *Comput. Biome. Res.* 8, 129.
- WILD, C. M., SHAPIRO, L. N. (1977) *Mechanisms of change from individual to family performance in male schizophrenic and their parent*. *J. Nerv. Ment. Dis.* 165, 41.
- WILLIAMS, B. T. (1980) *Perspective on clinical decisions*. *Human Pathol.* 12, 106.
- WILLIAMS, G. H. (1978) *The design of a rotational X-ray scanner*. *Proc. MEDEX.* 6, 47.
- WILLIAMS, R. J. P. (1980) *Nuclear magnetic resonance of intact biological system. Introductory remarks*. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 289, 381.
- WILLIAMS, R. J. P., ANDREW, E. R. A., RADDA, G. K. (1980) *Nuclear Magnetic resonance of intact biological systems*. *Phil. Trans. R. Soc. Lon. B.* 289, 1037.
- WILLIAMSON, B. (1980) *Gene therapy*. *Nature.* 298, 416.
- WILLIAMSON, B. (1981) *The cloning revolution meets human genetic*. *Nature.* 293, 10.
- WILSON, R. S. (1978) *Synchronies in mental development: A epigenetic perspective*. *Science,* 202, 939.
- WILSON, A. G. (1981) *Catastrophe Theory and Bifurcation: Applications to Urban and Regional Systems*. Croom Helm.
- WILSON, E. O. (1975) *Sociobiology; The New Synthesis*. Harvard University Press, Cambridge, Mass.
- WILSON, J. M., (1982) *Human hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase: Complete amino acid sequence of the erythrocyte enzyme*. *J. Biol. Chem.* 257, 10978.
- WILSON, J. M., BAUGHER, B. W., LANDA, L., KELLY, W. N., (1981) *Human hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase: Purification and characterization of mutant forms of the enzyme*. *J. Biol. Chem.* 256, 10306.

- WILSON, J. M., FROSSARD, R., NUSSBAUN, L., CASKEY, C. T. et al. (1983) *Human hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase: Detection of a mutant allele by restriction endonuclease analysis*. J. Clin. Invest. 72, 767.
- WILSON, J. M., KELLY, W. N. (1984) *Molecular genetics of the HPRT-deficiency syndromes*. Hospital Practice. 19 (5), 81.
- WILSON, J. M., YOUNG, A. B., KELLY, W. N. (1983) *Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase deficiency: The molecular basis of the clinical syndromes*. N. Eng. J. Med. 109, 900.
- WINFREE, A. T. (1980) *The Geometry of Biological Time*. Springer-Verlag, New York pg. 1.
- WINFREE, A. T. (1983) *Impact of a circadian clock on the timing of human sleep*. Am. J. Physiol. 245, R497.
- WINFREE, A. T. (1983a) *Muerte súbita de origen cardiaco: un problema topológico*. Investigación y Ciencia, 82, 94.
- WINSTON, P. H. (1977) *Artificial Intelligence*. Addison-Wesley. Reading, MA.
- WIRTSCHAFTER, D. D., SCALISE, M., HENKE, C., GAMS, R. A. (1981) *Do information systems improve the quality of clinical research? Results of a randomized trial in a cooperative multi-institutional cancer group*. Computers and Biomedical Research. 14, 78.
- WOODGER, J. H. (1929) *Biological Principles*. Harcourt, Brace & Co. New York.
- WOODS, B. T., TEUBER, H. L. (1973) *Early onset of complementary specialization of cerebral hemispheres in man*. Trans. Am. Neurol. Assoc. 98, 113.
- WORTZMAN, P. M. (1972) *Medical diagnosis: An information processing approach*. Comput. Biomed. Res. 5, 315.
- WYATT, R. J., MURPHY, D. L. (1975) *Neurotransmitter-related enzymes in the major psychiatric disorders, II: MAO and DBH in schizophrenia*. En D. X. Freedman (ed.) *Niology and Major Psychosis: A Comparative Analysis*. Raven Press, New York.
- WYATT, R. J., POTKIN, S. G., BRIDGE, T. P. (1980) *Monoamine oxidase in Schizophrenia: An overview*. Schizophr. Bull. 6, 199.
- WYNGAARDEN, J. B., KELLY, W. N. (1978) *Gout*. En J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden y D. S. Fredrickson (eds.). *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. McGraw-Hill Book Co, New York 43, 916.
- WYNNE, L. C., CROMWELL, R. L., MATTHYSSE, S. (1978) *The Nature of Schizophrenia: New Approaches to Research and Treatment*. John WILEY & Sons, New York.
- YAFFE, M., FENSTER, A., JOHNS, H. E. (1977) *Xenon ionization detectors for fan-beam computed tomography scanners*. J. Comput. Assit. Tomog. 1, 419.
- YAGLOM, A. M. (1966) *The influence of fluctuations in energy dissipation on the shape of turbulence characteristic in the inertial interval*. Sov. Phys. Dolk. 11, 26.
- YAKNER, B. A., SHOOTER, E. M. (1982) *The biology and mechanism of action of nerve growth factor*. Ann. Rev. Biochem. 51, 845.
- YAKOVLEV, P., LECOURE, A. (1967) *The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain*. En Minkowski. A. (ed.) *Regional Development of the Brain in early life*. Blackwell Scientific Publications. Oxford.

- YAMAMOTO, Y. L., THOMPSON, C. J., MEYER, E., ROBERTSON, J. S., FEINDEL, W. (1977) *Dynamic positron emission tomography for study of cerebral hemodynamics in cross sections of the head using positron emitting 68Ga-EDTA and 77Kr*. J. Comput. Assist. Tomogr. 1, 43.
- YAMAMOTO, W. S., WALTON, E. S. (1975) *On the evolution of the physiological mode*. Annual Review of Biophysics and Bioengineering. 4, 81.
- YATES, F. E. (1978) *Explanation in science: is there a general theory of systems?* Am. J. Physiol. 233, R169.
- YATES, E. F. (1980) *Physical casuality and brain theories*. Am. J. Physiol. 238, R277.
- YEN, C. K., BUDINGER, T. F. (1981) *Evaluation of blood-brain barrier permeability changes in rhesus monkeys and human using 82Rb and positron emission tomography*. J. Comput. Assist. Tomogr. 5, 792.
- YENI-KOMSHIAN, G. H., BENSON, D. A. (1976) *Anatomical study of cerebral asymmetry in the temporal lobe of humans, chimpanzees, and rhesus monkeys*. Science. 192, 387.
- YOSHIZAKI, K., SEO, Y., NISHIKAWA, I. (1981) *High-resolution proton magnetic resonance spectra of muscle*. Biochim. Biophys. Acta. 678, 283.
- YOUNG, A. (1980) *An anthropological perspective on medical knowledge*. J. Med. Phil. 5, 102.
- YOUNG, I. R. (1984) *Consideration affecting signal and contrast in NMR imaging*. Br. Med. Bull 40, 139.
- YOUNGER, S. J., BARTLETT, E. T. (1983) *Human death and high technology: The failure of the whole-brain formulations*. Ann. Intern. Med. 99, 252.
- YU, V. L. (1983) *Conceptual obstacle in computerized medical diagnosis*. J. Med. Phil 8, 67.
- ZADEH, L. A. (1965) *Fuzzy sets*. Informat. Control. 8, 338.
- ZADEH, L. A. (1975) *Fuzzy logic and approximate reasoning*. Synthese. 30, 407.
- ZADEH, L. A. (1978) *Fuzzy sets as a basis for a theory of possibility*. Fuzzy Sets and Systems. 1, 3.
- ZADEH, L. A. (1979) *Fuzzy sets and idformation granularity*. En MM. Gupta, R. K. Ragade, R. R. Yager, Advances in Fuzzy Set Theory and Applications. North-Holland Publish. Amsterdam. pg. 3.
- ZAHLER, R. S., SUSSMANN, H. H. (1977) *Claims and accoplishments of applied catastrophe theory*. Nature. 269, 759.
- ZAIDEL, D. W. (1984) *Las funciones del hemisferio derecho*. Mundo Cientifico. 4, 504.
- ZAIDEL, E. (1975) *A technique for presenting lateralized visual input with prolonged exposure*. Vision Res. 15, 283.
- ZAIDEL, E., SPERRY, R. W. (1973) *Performance on Raven's colored progressive matrices test by subjects with cerebral commissurotomy*. Cortex. 9, 34.
- ZARIN, D. A., PAUKER, S. (1984) *Decision analysis as a basis for medical decision making: The tree of Hipocrates*. J. Med. Phil. 9, 181.
- ZARROW, M. X., CAMPBELL, P. S., DENENBERG, V. H. (1972) *Handling in fancy: increased levels of the hypothalamic corticotropin releasing factor (CRF) following exposure to a novel situation*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 141, 356.

- ZARROW, M. X., PHILPOTT, J. E., DENENBERG, V. H., O'CONNOR, W. B. (1968) *Localization of 14C-4-corticosterone in the 2 day old rat and a consideration of the mechanism involved in early handling*. *Nature*. 218, 1264.
- ZEEMAN, E. C. (1973) *Catastrophe theory in brain modelling*. *Intern. J. Neurosci.* 6, 39.
- ZEEMAN, E. C. (1975) *Catastrophe theory in biology*. *Lecture Notes in Mathematics*. 468. 101.
- ZEEMAN, E. C. (1976) *Duffing's equation in brain modelling*. *Bull. Inst. Math.* 12, 207.
- ZEEMAN, E. C. (1977) *Catastrophe Theory. Selected Papers*. Addison-Wesley, Reading, MA.
- ZEEMAN, E. C. (1977) *Catastrophe Theory and its Applications*. Addison-Wesley, Reading, MA.
- ZIMMERBERG, B., GLICK, S. D., JERUSSI, T. P. (1974) *Neurochemical correlate of a spatial preference in rats*. *Science*. 185, 623.
- ZIMMERBERG, S., STRUMPF, A. J., GLICK, S. D. (1978) *Cerebral asymmetry and left-right discrimination*. *Brain Res.* 140, 194.
- ZIPORYN, N., HORROKS, J. C., DOMBAL, F. T. (1977) *Computer-assisted medical decision-marking: interest growing*. *J. Am. Med. Ass.* 248, 913.

**DISCURSO DE CONTESTACION**  
**DEL**  
**EXCMO. SR. D. ANGEL MARTÍN MUNICIO**

Excmo. Sr. Presidente,  
Excmos. Señores Académicos,  
Señoras, Señores.

Tenía, a la fuerza, que resultar comprometida la elección de un médico para ocupar un sillón de esta Real Academia por vacante en su Sección de Naturales. Eran inevitables los vaivenes del pensamiento en busca de su amarre.

Ciertamente, ha habido una pródiga tradición en el mundo entero de vinculación de la medicina con ricas manifestaciones humanísticas. Médicos ilustres han abundado siempre en España; los más, sin embargo, anduvieron y están, en la actualidad, cobijados en el notable ejercicio de la clínica y del arte quirúrgico; a fuer de sinceridad, creo que no han abundado entre estos los acompañados del cultivo científico con el rigor y el tono del momento.

Años atrás, sin embargo, nuestra reciente historia nos habla de Cajal, de Castro, de Sanz Ibáñez; entre otros. No resultaba pues fácil desasirse, y tampoco había porqué, de la presencia de ellos en nuestra Academia y en nuestra ciencia biológica; nos recordaban, también, su vinculación no a una mera titulación académica sino a un ejercicio singular de la biología humana.

El encargo de esta bienvenida por nuestro Presidente me obliga a sacar a relucir estos motivos para encuadrar en ellos la presentación del nuevo académico; y yo quiero desempeñar este encargo con la alegría y la satisfacción de una misión noble, a la par que singular. Si la inspiración de la amistad lo hace fácil, el simple hojear del discurso convencerá a cualquiera, a la par, del encaje de la elección y de la dificultad de la tarea. Quiérase o no, y el querer resultaba grato, la memoria del académico antecesor era también una exigencia. Puede que siempre lo sea, deba serlo, pero el mundo de las realidades personales aflora en ocasiones sin que el tiempo amengüe la fuerza del recuerdo. Tal era el caso de Bustinza. No es momento ya de repetir aportaciones y méritos que el tiempo ha sublimado, pero sí lo es, todavía, de contemplar con fruición este recuerdo y de escuchar la sutileza de su imagen. Y no es que se tratara simplemente de sustituir una especialidad por otra determinada; es que se adivinaba un algo de



continuidad, no tan solo a través de la doble vía de afecto sino en el usufructo de la erudición sencilla y de la sencillez quijotesca, de la actitud siempre amiga y de la amistad perseverante.

Quiero con estas palabras engarzar la memoria, aún caliente, del pasado con la primera bienvenida a Pedro García Barreno.

Y antes de más nada, quiero traer a colación unas líneas, cortas, de nuestro Alonso Barba cuando en su obra del ARTE DE LOS METALES decía que estos, los metales, *quémanse en ollas de barro grande, en que por cocimiento se los saca la ley que tienen.*

Que esta casa sea, en lo sucesivo y durante muchos años, olla de barro grande; yo, ahora, no puedo pretender sacar toda la ley aunque sí mostraros unos retazos analíticos de la ley de García Barreno.

La vida se portó con él clemente; le ha dado sensibilidad, talento, generosidad, entrega sin cuenta y sin razón y una afición desordenada al trabajo; le ha negado, en cambio, ambición, mezquindad y cualquier aptitud para la intriga.

Conocí a García Barreno, mejor sería decir, quizá, que García Barreno resultó ser un asiduo asistente a los cursos de Biología Molecular que iniciaban en los 60 una tarea de elevación científica de nuestra biología complutense y española. Un año tras otro, con enigmática constancia, casi en la misma silla, inmutable en su atención, aquella presencia llegó a producirme gran curiosidad; castellanos los dos, introvertidos ambos, tardamos varios años en cruzar siquiera unas palabras; es posible que lo que se dice para que lo material alcance la perfección –suavidad, lentitud– sea también cierto para las formas del espíritu, para la amistad.

En aquella época tenía lugar la formación, la práctica y el ejercicio clínico de García Barreno; tras aquellos años, su incorporación a la técnica y al conocimiento quirúrgico; durante ellos, y a la vez, prolongadas estancias en el extranjero, la participación universitaria y la atención hospitalaria. Pero, debajo de lo uno y de lo otro, con una apariencia tortuosa, siempre el mismo camino recto en el empeño del fomento de las ciencias básicas de la medicina. Esta múltiple conjunción y esta escora científica, plena de contenido, han venido siendo el hecho diferencial del nuevo académico. Esta singularidad ha imbuido toda la actitud profesional de García Barreno hasta el punto de haber ido dando la vuelta a sus metas circunstanciales y alcanzar sucesivas conversiones de la medicina y la cirugía en vías de acceso experimental a la creación biológica. Esta postura ha sido la definidora del proceso de asimilaciones que ha conducido, con elegancia, sin hipocresía, a la integración de García Barreno en la sociedad científica.

Conviene señalar ahora, quizá, como no se pertenece a un grupo, sea científico sea literario, porque se cumplen ciertos requisitos administrativos sino porque se es aceptado en él. Algo así como si los paradigmas kuhnianos de la ciencia establecida fuesen admitidos tanto en sus conceptos como en sus gentes; esta aceptación, estos exclusivismos –si queremos– están plenos de significado ya que existe una causa que

los motiva. Esta aceptación sí que no es casual y, en todo caso, como decía Duclaux *la casualidad no sonríe al que la desea, sino al que la merece.*

El acceso a la Academia tiene dos reválidas distintas que traspasar; fundamental, eso sí, la primera en el ordenamiento administrativo interno, pero mucho más relevante la segunda, esta que ahora celebramos, ante el juicio social de la comunidad científica. Una ceremonia de ingreso, mojón trascendente en la vida de la Academia, es un acto afectivo hacia el nuevo académico pero es también, a no dudarlo, un vínculo representativo de la interacción entre la ciencia y la sociedad, que tiene, a su vez, una sanción por parte de la estructura social conocida como la comunidad de los científicos. No es ello una simple figura de lenguaje; es un elemento productivo, extendido en el tiempo y en el espacio; es un sensor eficaz y crítico de la responsabilidad de nuestra elección.

El discurso de acceso a la Academia pone siempre a las claras facetas muy variadas del nuevo miembro, ya sean la especialización o la erudición, o el espíritu de originalidad, de ilusión y de trabajo con que, de entrada, se intenta responder a la llamada de la Real Academia.

No cabe duda alguna de que en el trajín de estas presentaciones, es sólo la lectura calmada de la pieza elaborada para el caso lo que puede darnos la medida del trasunto científico, el entusiasmo, la capacidad de integración de su autor. Creo que, sin arrepentimiento y sin jactancia, con ingenio, honestidad y donaire, podría decir García Barreno: ahí queda eso.

Y, en efecto, ahí queda, magnífico como pocos –para ser indulgente con los demás– el discurso sobre LO EXACTO, LO FISICO, LO NATURAL, Y LA MEDICINA, como queriendo reivindicar, sólo con el título, el derecho de la medicina a llamar de nuevo a las puertas de esta Academia.

Aparte de muy difícil, carecería de sentido intentar añadir dato alguno nuevo al exhaustivo tratamiento –exhaustivo, repito, y no me refiero al número, que podía deslumbrar, de citas bibliográficas o de ejemplos, sino en originalidad de pensamiento y en estructura de conceptos– que nos ofrece la obra que presenta García Barreno a esta Academia. Tampoco quisiera que el pretexto de la siempre bien acogida brevedad pudiera ser comodidad o aparentar descortesía; ni lo uno ni lo otro pueden tener cabida ante la amistad o frente al interés que provoca la lectura del discurso.

Sí quiero y debe resaltarse, sin embargo, la peculiar oferta, que supone la excepcional integración llevada a cabo por García Barreno, a los investigadores de la historia de la ciencia –no sólo la medicina– y de la filosofía de la ciencia. Con esta idea voy a incrustar la triple conexión de la ciencia básica con la medicina, que acabamos de escuchar, en el seno de la evolución de las ideas científicas –de un lado– y –de otro– ante la cuestión de las doctrinas del conocimiento y la estructura y el lenguaje de la ciencia. Triple conexión, triple temática, que ha ido estableciéndose progresivamente a través de la historia y que, en cada caso, distingue una contribución a la estructura misma de la medicina de su utilización subsidiaria para la resolución de los problemas que plantea el desarrollo científico de la medicina. Evolución de las ideas, estructura de la medicina y evaluación de las ciencias básicas, constituyen nuestra tesis de estudio

a la luz del material que nos ofrece la sistematización conceptual que acabamos de escuchar.

Ocurre que la construcción de una ciencia no obedece a leyes básicas guiadas por una lógica o una filosofía de la ciencia. Einstein escribía a este propósito: *Las condiciones externas establecidas para el científico por los hechos de la experiencia no le permiten restringirse demasiado en la construcción de su mundo conceptual adhiriéndose a un sistema epistemológico. Por esta razón, ante los ojos de un epistemologista sistemático debe aparecer como un oportunista sin escrúpulos.* Personalmente, quisiera suponer que tiene razón Feyerabend cuando sostiene que sin prever la dirección final, sin conocer las vueltas del camino ni tener miedo de adentrarse en terrenos desconocidos es como la investigación prospera y se crea la Ciencia; que el estado actual de las ciencias muestra toda una multitud de ideas, métodos y vías de acceso, preferencias y aversiones, que resiste todo intento de unificación teórica. Lo que no quita, a mi entender, para que no se desprecien exageradamente las teorías de la ciencia y de la racionalidad como medios, al menos, para estrujar los beneficios de la historia.

Es de esta manera cómo ha podido llegarse a la elaboración conceptual y metodológica de la medicina de hoy; es así cómo puede distinguirse entre el contenido esencial de la medicina –de un lado– y la participación de la ciencia básica, de lo exacto, de lo físico y de lo natural en el desarrollo y práctica médica –de otro–.

Esta situación final con dos polos –uno de ellos teórico, representado por el *de* la medicina; el otro práctico, representado por el *en* la medicina– se alcanza a través de una colección de movimientos del conocimiento que se dirigen hacia posibles ideales; son a modo de aproches que tratan tanto de concebir y normalizar el objeto, la coherencia lógica de la medicina, como de rodearlo y apoyarlo en ciencias a las que, de seguro, calificaría de rivales el anarquismo epistemológico de Feyerabend.

El caminar de la ciencia tiene que hacerse a bordadas, como el del velero, aprovechando todos los vientos, incluso los contrarios; y unas veces será el racionalismo crítico en busca de las ideas abstractas, otras las teorías empiristas del conocimiento científico –antipositivistas ambos y contrapuestos–, otras las previas y variadas formas de ejercicio positivista, las que han soplado para mostrarnos hoy tan solo el paso de la medicina y, si es posible, de la ciencia médica hasta perderla de vista en la rápida marcha que nos ha hecho entrever el discurso de García Barreno.

Pero ¿cuándo adivinamos su presencia?

La medicina tuvo en Egipto el cultivo que la época permitía. Y, así, los papiros de Smith tratan con detalle lesiones de muchas clases y describen hasta 48 tipos de fracturas provocadas por accidentes. Los papiros de Ebers recogen temas de anatomía, de cirugía y de farmacia. El médico más celebrado fue Herophilus quién llevó a cabo autopsias y describió el ojo, el corazón, el hígado y el cerebro.

De otro lado, las ideas mítico-religiosas de los egipcios, reflejadas en sus costumbres y modos de vida, permanecieron casi invariables durante dos mil años, desde la V dinastía hasta el período Ptolemaico en tiempos de Cristo. Los mismos nombres y los mismos dioses aparecen en las tumbas y en los papiros de todo este tiempo. El intérprete de

los papiros de Ani comenta que la mente se componía para los egipcios de varias entidades y que el hombre consistía de un cuerpo natural, un cuerpo espiritual, un corazón, un espíritu etéreo intangible, una forma y un nombre. El cuerpo físico apareció conectado a la idea de lo perecedero y de su conversión en el cuerpo espiritual bajo cuya forma viviría con los dioses.

Los egipcios consideraron al corazón, y no al cerebro, como la sede de la mente; el hecho mismo de que los egipcios no embalsamaran el cerebro puede indicar que no fue asociado con la mente. Fue la práctica de embalsamar a los muertos lo que obligó a los egipcios a adquirir algunos conocimientos de anatomía y, en efecto, describieron algunos de los órganos más importantes aunque tuvieran ideas equivocadas acerca de sus funciones. Sin embargo, hoy se puede seguir en tablas de más de dos mil años antes de Cristo la descripción de operaciones quirúrgicas realizadas en la época.

Es conocido como Egipto, Babilonia y la India, fueron los focos más importantes de la ciencia antigua. Tras ellos, todas las corrientes aisladas del conocimiento, la religión, la filosofía y la ciencia misma confluyeron en Grecia, heredera universal y única y elaboradora de las bases racionales de la ciencia. De esta manera, la medicina egipcia, a través de Creta, se extendió hasta Grecia y tuvo en Empédocles, siglo V antes de Cristo, e Hipócrates, de la misma época, sus dos iniciales observadores. Empédocles sostuvo que los sentidos estaban soportados en el cuerpo por los elementos -aire, tierra, fuego, agua, amor y odio- que mezclados en la sangre y en el corazón darían lugar al pensamiento y al conocimiento; para él, la enfermedad era tan solo la falta de equilibrio entre estos elementos. Empédocles escribió que *el corazón permanece en el mar de la sangre que camina hacia adelante y hacia atrás; en el corazón reside lo que el hombre llama pensamiento.*

La mayoría de los filósofos griegos abordaron la teoría de la medicina, al menos incidentalmente. Anaxágoras realizó experimentos con animales y estudió anatomía por medio de la disección. Alcmeón de Croton descubrió el nervio óptico y llevó a cabo experimentos de embriología. Sin duda alguna, fue Hipócrates, reconocido universalmente como el fundador de la medicina, el primer médico de la antigüedad; contemporánea de Sócrates y de Aristófanes, fue la primera figura histórica que combatió la superstición médica y reconoció al cerebro como sede de la actividad mental; insinuó la importancia del hígado y estudió y cuestionó la naturaleza sagrada de la epilepsia, atribuida a la entrada de los dioses en una persona. En su obra LA ENFERMEDAD SAGRADA, decía Hipócrates: *la causa de esta afección, como la de las enfermedades más importantes es el cerebro* . Y añadía: *el cerebro del hombre es doble y está partido por una fina membrana; por esta razón, el dolor no se siente siempre en la misma parte de la cabeza, unas veces a un lado y otras al otro y, ocasionalmente, en toda ella* . Esta enfermedad tenida por sagrada, decía Hipócrates, es simplemente física y puede ser tratada por medios físicos, sin acudir a la purificación y a los encantamientos mágicos. Fue este el punto de origen de la asociación de las disminuciones mentales específicas con las lesiones del cerebro.

La escuela de Hipócrates adoptó una teoría y una práctica médicas muy superiores a las de cualquier otra época hasta el advenimiento de los tiempos modernos; su fisiología

no trataba con las causas finales, como hacían Aristóteles y Galeno, sino que investigaba el cómo y el por qué, recurría a los experimentos, insistía en la observación y en la interpretación y buscaba el remedio adecuado.

De esta manera, gradualmente, los mitos se hicieron ciencia y filosofía. Los mitos, esencialmente privados se convirtieron en el conocimiento público y efectivo de la ciencia. Transformación debida principalmente a Platón y, sobre todo, a Aristóteles en el siglo IV antes de Cristo. En el diálogo FEDRO, Platón alude a que no basta curar cuerpo y alma *sólo por rutina y experiencia*, sino que es necesario *administrar salud y fuerza con un arte consciente, mediante medicamentos y alimentos*, consciente en el sentido de conocedor de la naturaleza de las cosas, del hombre, del cuerpo y del alma, de conceptuarlos y definirlos. Una interpretación, al menos, de este razonamiento de Platón hace referencia a que *el arte consciente* sería la abstracción racionalista de la época enfrentada a la práctica de la medicina. Los médicos de la escuela coica criticaban las teorías, a las que calificaban de simples pero sin contenido; se decía, por ejemplo: *No se puede comprender cómo aquellos que abandonan el viejo método de la medicina práctica y defienden otra concepción para fundamentar el arte médico sobre un postulado, pueden tratar a sus pacientes en el sentido de este postulado*, o esto otro: *Algunos médicos y filósofos afirman que nadie puede entender algo de la medicina si no sabe lo que es el hombre; quién quiera tratar adecuadamente a un paciente, dicen, debe aprender primero aquello. Con todo, esta cuestión pertenece a la filosofía, esto es, el pensamiento abstracto y no a la práctica medicinal*.

Contemplemos como ya, desde este momento, la nueva imagen de la realidad, la filosofía, se entreteje con la ciencia, con la medicina en este caso, arrogándose la misión de introducir conceptos generales teóricos; vínculo que iba a permanecer en vigor hasta el advenimiento del racionalismo renacentista, heredero de la abstracción platónica y aristotélica.

Aristóteles dió auténtico valor a las observaciones con lo que la ciencia empírica adquirió plenitud en las nacientes ciencias de la naturaleza. Las nociones aristotélicas sobre la mecánica, a pesar de su notoria incorrección, fueron capaces de dominar la ciencia hasta la época de Galileo. Acaso las mejores aportaciones de Aristóteles al conocimiento, no sólo de la época sino de muchos siglos después, fueron las concernientes a la Historia Natural. Así, dividió la zoología en tres partes: una primera referente a los fenómenos generales de la vida animal; la segunda relativa a las partes de los animales, sus órganos y funciones, es decir, anatomía y fisiología general; la tercera concerniente a la generación y reproducción de los animales, con lo que se inició el conocimiento de la embriología. En sus tratados, Aristóteles mencionó unas quinientas especies animales diferentes y de muchas de ellas refiere con precisión y detalle su observación personal que, incluso, ilustró gráficamente; muchas de estas observaciones personales no volvieron a ser comprobadas y discutidas hasta los últimos siglos. Un gran adelanto supusieron sus ideas sobre la embriología. Con anterioridad, y posiblemente recogidas de Egipto, las ideas en vigor atribuían la única realidad progenitora al padre, no haciendo la madre sino alojar y nutrir el embrión. Aristóteles reconoció y sostuvo que la hembra contribuía a la generación. En la misma fisiología, sus métodos

significaron un gran avance, aún cuando con frecuencia fallasen sus teorías y conclusiones. Quizá, el mayor avance lo supuso su insistencia de *observar la estructura anatómica antes de formular cualquier teoría sobre las funciones orgánicas*. De todas maneras, hay que situarse en los escasos e incorrectos conocimientos químicos de la antigüedad para justificar la poca ayuda que de ellos se podía recibir en la interpretación de los hechos fisiológicos. Si tenemos presente, pues, que no se conocía gas alguno que no fuera el aire y que este aire no podía experimentar otro cambio que no fuera calentarse o enfriarse, hay que ser indulgentes con la teoría de Aristóteles de que la respiración tenía por objeto enfriar la sangre al contacto con el aire. No podía imaginarse otra cosa, en efecto. Más extraño resulta, sin embargo, que el filósofo resucitase la idea de que el corazón fuese la sede de la inteligencia y de que el cerebro era un simple órgano de refrigeración; esta obsesión aristotélica de la *refrigeración* debe guardar relación con el hecho de que nuestra palabra *temperamento* significara para Hipócrates la temperatura del cerebro. Este fue un fallo de Aristóteles, cuando ya Alcmeón y el mismo Hipócrates habían establecido la localización cerebral de la inteligencia.

Se admite universalmente que en el mundo antiguo el patrimonio científico original fue casi exclusivo de los griegos. Con posterioridad, la dedicación de Roma a la administración y a la jurisprudencia dejó escaso lugar para la ciencia. Y si en Roma el lugar fue escaso, no hubo sitio alguno para la ciencia en los reinos bárbaros de la Europa occidental. La ciencia y la medicina de Roma fueron de importación griega y muy escasas sus aportaciones originales y su creación intelectual en estos campos. Lo que no quita para que Catón el Censor, en el siglo II antes de Cristo, escribiera un tratado sobre la agricultura en el que se recogen algunos datos acerca de la medicina romana. En la misma época, la cosmología de Cicerón, vertida en el tratado DE NATURA DEORUM, no es sino una divulgación de la filosofía griega y una revisión de los conocimientos científicos de su tiempo; en él atacó Cicerón a las supersticiones y a la magia y propuso una teoría teológica acerca del cuerpo humano.

Las primeras décadas de nuestra era, en la época de Augusto, conocieron la creación en Roma de una escuela de medicina griega. Escuelas estas que proliferaron tanto en Roma como en Alejandría; en la descendencia de sus cultivadores se puede llegar hasta Galeno, en coincidencia con un cierto resurgir de la ciencia en la transición hacia el siglo II.

Galeno sistematizó los conocimientos griegos de la medicina y unificó las diferentes escuelas; experimentó con animales vivos y practicó la disección del cuerpo humano; y describió muchos hechos nuevos en la anatomía, la fisiología y la patología. En filosofía sostuvo un absoluto determinismo a la vez que el dominio de cada una de las partes del cuerpo por un espíritu diferente. Para Galeno la sangre se formaba en el hígado a expensas del alimento y de los *espíritus naturales* con lo que adquiría propiedades nutritivas; esta sangre se distribuiría por las venas del cuerpo hacia el lado derecho del corazón, desde el que pasaría al izquierdo a través del septum; en este tránsito por el corazón, la sangre se cargaría con el aire capturado por los pulmones y con los *espíritus vitales* figurados en el calor del corazón. De esta manera ennoblecida, la sangre, distribuida por las arterias, capacitaría a los diferentes órganos para el desempeño de

sus funciones vitales. En el cerebro, la sangre vital da paso a los *espíritus animales* que serían transferidos por los nervios para, en estado puro, promover las funciones más elevadas del cuerpo.

A la vista de este trasiego galénico de sangre y espíritus no habrá quien dude del ingenio utilizado para ello. Sucedió en este caso como en otros muchos en que la fama, la autoridad y el influjo de los hombres de ciencia, Galeno en este caso, coartan la realización de nuevas observaciones y experimentos. De esta manera, la influencia de Galeno sobre la medicina duró quince siglos y, con ella, perduró su teoría general sobre las funciones corporales. La influencia de Galeno con su microcosmos humano durante más de mil años corrió paralelo al macrocosmos celeste de la cosmología aristotélica. Como hemos señalado, habrá que llegar al Renacimiento para comprobar la superación de los influjos helenísticos.

No estará de más subrayar en este momento el origen elitista de la medicina griega y de la romana, prestigio aristocrático que ya le venía a la ciencia médica de anteriores civilizaciones.

No fue paralelo, sin embargo, el progreso de la química. La ciencia de los griegos se distinguió por las lucubraciones mecánico-matemáticas, en tanto que repugnaba de la manipulación obligada de la química y a ella aportó, tan solo, mejoras en la fabricación de utensilios de vidrio. Es posible que la alquimia china influyera sobre las escuelas de alquimia de Alejandría, probable punto de partida de la química científica; en cualquier caso, la química hubo de luchar muy duramente para conseguir su influencia y reconocimiento culturales. Un simple detalle de este esfuerzo lo encontramos en la orden de Diocleciano, que en el año 292 mandó quemar todos los libros existentes sobre la alquimia y cuando esta quiso resucitar de la mano de los árabes, ni la terminología, no digamos la filosofía de su punto de partida, tenían nada que ver con la floreciente e inicial química de Alejandría.

Es ya la época en que sobreviene la gran decadencia cultural, convertida en ocaso en muchas ramas de la ciencia. La humanidad se alejó tanto del espíritu griego –aún lleno de vitalidad– como de las virtudes prácticas, e, incluso, de la alegría romana. Los siglos primeros de la Edad Media contemplan la labor de los padres de la Iglesia empeñados en armonizar la filosofía griega y la ciencia alejandrina con la fé cristiana. El influjo de Aristóteles va perdiendo gradualmente su predominio, casi nadie se acuerda de él en el siglo VI y durante siete siglos apenas si eran tenidos en cuenta algunos comentarios sobre su LOGICA. No deja de ser cierto, asimismo, que la exagerada actitud escatológica de la patrística, con el fin del mundo a las puertas, la venida inminente del reino de Dios, los misterios del juicio, etc. favorecían bastante poco el deseo de investigar la naturaleza. Decía San Ambrosio, con este motivo, algo así como que *la esperanza de la vida futura no puede edificarse sobre la naturaleza y la posición de la Tierra* .

El bajo nivel cultural de Europa coincide con el gran período de la cultura árabe. En el siglo VII, los árabes conquistan Siria, Persia y Egipto y reconquistan el arsenal de los conocimientos griegos a los que añadirían, después, sus propias aportaciones.

En la Corte de Constantinopla buscan refugio los exiliados neoplatónicos y a la base cultural greco-romana-judía se debe el desarrollo de una escuela de medicina que llegó hasta el siglo X. A la vez, la tradición de la medicina griega se continuó en la escuela de Salerno, al sur de Nápoles, que floreció hasta el siglo XII. Ambas escuelas supusieron la continuidad y el entronque de la medicina del mundo antiguo con la del moderno a través de la medicina islámica.

El período clásico de la ciencia árabe comienza en el siglo X con el médico persa Bubakar (conocido también como Rhazes) que ejerció la medicina en Bagdad, aplicó la química a la medicina y es considerado como el médico más eminente del Islam. Sin embargo, la ampliación cultural más importante de la ciencia árabe reside en la Química, mediante la transformación de las teorías antiguas y la aportación de nuevos tipos de experimentos y de técnicas de laboratorio. Al médico Bubakar se debe también un compendio de sustancias y de transformaciones químicas; quizá fuera esta la primera vez que –aunque a título personal– tuviera lugar la integración de la Química y la Medicina.

Estos largos siglos de decadencia europea pueden darnos una idea del enorme sentido crítico y del esfuerzo asimilador de Alberto Magno y Tomás de Aquino en el redescubrimiento de Aristóteles. El tomismo no se hizo cargo, sin embargo, de la prolongación de la obra científica como de integrar las categorías de Aristóteles bajo una perspectiva teológica con elementos de Platón y San Agustín. Esta crítica al tomismo de haberse alejado de la observación y la experimentación directa de la naturaleza no puede, lógicamente, alcanzar al maestro San Alberto, ni por el tiempo ni por la magnitud de la obra científica realizada que recogió todos los conocimientos contemporáneos, incluida la medicina, y adaptada al pensamiento cristiano medieval.

Alberto Magno fue, sin duda, el pensador de mentalidad más científica que produjo la Edad Media. Hay que señalar en él la continuación de la obra embriológica aristotélica. Sostenía Aristóteles que en la generación la hembra ponía la sustancia y el macho la forma; el empeño de establecer valoraciones, propio de la mentalidad medieval, elevó el elemento masculino al rango de mayor nobleza, a la vez que desarrolló una especie de embriología teológica, en la que el problema crucial era el momento de entrar el alma en el embrión.

La obra de Alberto Magno colindaba con la de sus contemporáneos –algo más jóvenes– los franciscanos de Oxford representados por Roger Bacon y empalmaba, de otro lado, con la sistematización filosófica de su discípulo Tomás de Aquino. En esta trayectoria conjunta no tuvo que ser fácil la armonización de la filosofía de Aristóteles con las doctrinas cristianas; esta revolución del pensamiento religioso no fue acompañada en la misma medida por la revolución científica. Ocurre, además, que muy pocas veces la historia de la ciencia nos ofrece casos en que los descubrimientos hayan ido por delante de lo que el entorno científico permitía. Y el entorno medieval de la ciencia venía siendo terriblemente limitado; de un lado, el hundimiento de la economía clásica, su sustitución por la economía feudal y la posterior desaparición de esta; de otro, la ciencia se vinculaba esencialmente al alumbramiento de las verdades teológicas y contribuía a la integración de una sabiduría total al servicio de Dios.



De todas formas, la mejor contribución de la época a la construcción de la ciencia moderna fue el haber empleado las matemáticas en la cuantificación de los fenómenos naturales y la promoción de la ciencia experimental por encima de las ciencias construidas sobre la mera especulación. Personaje central de esta matematización de la naturaleza fue Descartes; con él, el fenómeno se promociona desde el empirismo al rango de ciencia medible y se vincula a leyes expresables de forma matemática; la abstracción aristotélica y tomista como condición de acceso a la realidad alcanza una sistematización racional; la lógica de la causalidad cambia de sujeto y se hace determinismo. Frente a los cánones inductivos, Descartes sustenta el análisis y la deducción y se consolida el concepto general de método; para Descartes, incluso los principios metafísicos y teológicos pueden traducirse en verdades matemáticas y verdades sobre la naturaleza del hombre.

Todo ello constituyó un quiebro en el conocimiento que permitió elevar el nivel de la nueva ciencia, estar presente en todo su desarrollo y, básicamente, en el refinamiento científico actual. Dado que la física permitió de modo más asequible este tratamiento, y dentro de ella la mecánica, fue entonces el mejor objeto de esta renovación científica con que expresar las relaciones cuantitativas entre los fenómenos. La excesiva restricción geométrica de los modelos mecanicistas y la ambición filosófica de generalizar su validez a la naturaleza material y al espíritu humano impidieron la adecuación del mecanicismo a toda la realidad. De todas formas, el mecanicismo cartesiano abrió a la naturaleza material el campo de la interpretación matemática, lo que no excluye que tuviera dificultades insuperables como sistema filosófico, insuficiente aún en la comprensión válida de la materia. El racionalismo o intelectualismo clásico de Descartes, Spinoza y Leibniz mantuvo una larga querrela con el empirismo clásico de Bacon, Locke, Berkeley, Hume y Mill, en la que la escuela británica sostenía que la fuente última de todo conocimiento es la observación, mientras que la escuela continental mantenía, en este sentido, la intuición intelectual de las ideas.

Con estas bases, la nueva ciencia natural se va a delimitar por la esencia de su método: observación e inducción. Este desarrollo de la metodología y de la cuantificación de resultados va a cambiar los conceptos de *fin* y de *valor* que habían permanecido como centro de la visión aristotélica de la naturaleza; en las ciencias físico-químicas comienzan a incluirse entre las cualidades primeras los conceptos de fuerza, energía, campo magnético, etc. y a estos términos físico-químicos se intenta reducir todos los fenómenos de la naturaleza como modelo fundamental de explicación. Algo más adelante, mediado el siglo XVII, había de ocurrir otro tanto al dinamismo, basado también en la matematización de la naturaleza, al introducir con Newton y Leibniz el cálculo infinitesimal, herramienta decisiva en la metodología científica moderna.

Es así cómo los conceptos abstractos *orgullo de los racionalistas* pueden relacionarse con la observación y la práctica y, de forma cooperativa, promueven nuevos descubrimientos y avances científicos. Y en opinión de Feyerabend *los éxitos no se consiguen por haber sujetado a la razón, tal como ésta se presentaba en las abstracciones conseguidas previamente, sino porque se es suficientemente razonable como para proceder irracionalmente*. La historia de la ciencia describe numerosos ejemplos en los que el progreso

se ha fundado en la conjunción del formalismo de reglas y teorías con características y aproximaciones experimentales; entre estos ejemplos se suelen mencionar los de Newton –en la construcción de sus *Principia* y, particularmente, en la discusión del problema de los tres cuerpos– y Einstein –en su primer artículo sobre el problema de la radiación–. De esta misma forma, los médicos alejandrinos no mostraron repugnancia alguna frente a los conceptos de los filósofos naturales; los utilizaron a su manera al lado de las reglas de la práctica médica.

La práctica médica, en mayor o menor medida, puede ya en esta época –transición del siglo XVI al XVII– disponer de las herramientas de las matemáticas, la física, la química y la historia natural, todas ellas en posición de avance en el terreno de la ciencia moderna.

Yo quisiera en este momento de la evolución de las ideas científicas en su relación con la medicina, hacer un contrapunto entre la presentación conceptual y sistematización de García Barreno –lógica y epistemología propias de la medicina y conexión de dominios con las ciencias sobre las que se funda la medicina clínica– con la aparición en 1686 de la *CARTA FILOSOFICA MEDICO-CHYMICA* del médico Juan de Cabriada. El caso es que el siglo XVI, sino precisamente de oro, sí supuso un cierto apogeo de la medicina académica en España. Así, se funda en 1561 una cátedra de anatomía en la Universidad de Salamanca; los estatutos de Salamanca fijaron a su profesor de anatomía la obligación de seguir las enseñanzas de Vesaluis, un flamenco, médico de la Corte, autor del tratado *DE HUMANIS CORPORIS FABRICA*, contestatario no sólo de la doctrina sino de la metodología anatómica de Galeno. No deja de ser curioso como el declinar de la medicina universitaria en nuestro siglo XVII, supuso la reinstauración en Salamanca de la anatomía de Galeno e incluso hasta pleno siglo XVIII, nuestros estudiantes de medicina recibían explicaciones metafísicas de los fenómenos –eso sí, en correctos silogismos– y debían memorizar largos pasajes en latín.

Bajo esta influencia, en la referida *CARTA* de Cabriada uno de los capítulos se titula *QUE PARA SABER LA MEDICINA CON SOLIDEZ SON NECESARIOS TRES TIPOS DE EXPERIMENTOS. ES A SABER: ANATOMICOS, PRACTICOS Y CHYMICOS*. Refiriéndose a los primeros dice, por ejemplo: *También es nuevo invento anatómico el fermento de el estómago y, por consiguiente, que la que llaman coción del estómago no se hace precisamente por fuerza del calor, sino por este fermento, ayudado del calor*. Acerca de ello sigue comentando: *De la ignorancia de este nuevo invento anatómico ¿qué daños no se siguen?, ¿cuántas enfermedades del estómago, originadas del vicio y depravación de este fermento, no se hacen incurables por no estar en noticia de este cierto principio?* Pero es en lo referente al tercer género de experimentos, los químicos, en donde Cabriada hace previsiones del todo singulares para su momento. Y, así, dice: *¿Qué cosa es esta química que tanto horror da sólo su nombre? Examinemos en audiencia pública esta causa para que conste qué méritos o deméritos tiene. Veamos ¿por qué la atención cuidadosa de los que la ignoran, la blasfeman y condenan y a los que procuramos saberla nos persiguen?* Continúa con muchas páginas de comentarios al estilo de *¿qué cosa puede haber tan inicua como aborrecer lo que se ignora, aún cuando las cosas sean de su naturaleza aborrecibles? Pues que será ¿cuándo las cosas son de su naturaleza*



DE  
LOSTIEMPOS  
YEXPERIENCIAS  
EL  
MEJORREMEDJO  
ALMAL.  
PORLANOVA-ANTIGVA  
MEDICINA  
CartaPHilosophicaMedicaChymica  
ESCRIPTA,  
Por El D.<sup>tor</sup> D. Juan de Cabriada  
AFILEATRO.  
Sobre la Enfermedad de Un Grande de la Corte.

ANQ1686

## Que para saber la Medicina con solidèz, son necesarios tres generos de Experimentos. Es à saber: Anatomicos, Practicos, y Chymicos.

Tocarè esto brevemente, por aver sido estos Puntos, Motivos de diffencion en algunas Consultas, para que se liquide la Verdad.

**E**S Regla asentada, y Maxima cierta en toda Medicina, que ninguna cosa se hà de admitir por Verdad en ella, ni en el conocimiento de las cosas naturales, sino es aquello, que hà mostrado ser cierto la Experiencia, (35.) mediante los Sentidos exteriores. Asimismo es cierto, que el Medico hà de estar instruido en tres generos de Observaciones, y Experimentos, como son: Anatomicos, Practicos, y Chymicos: De tal suerte, que se hallará defectuoso, si le falta alguno de ellos, como probarè aquí.

(35.)  
Per solam Experimentiam omnibus partem comparatum, determinatum, que omni sero quicquid habemus boni, certique habemus in Medicina. Silvois de Leboe, Disput. Medicæ.

margen citados: (33.) pues inquiriendo la naturaleza del Vinagre, si es calido, ò frio, ingenuamente confiesá, que no perdonaria trabajo ninguno, si hallara vn Arte: (Esta es la Chymica) conq se parar las partes contrarias de los Mixtos, como en la Leche, que se se paran la parte serola, butirola, y caseola. O, y en que pocos luzes este Honroso Ardor de saber: mayormente quando hà de coltar algun trabajo! No obstante, que por Naturaleza nos conviene este Defecto, como dize Aristoteles en las Metaphisicas. (34.)

Avrà por ventura alguno tan obstinado, que niegue la gran Luz, y Utilidad que se le hà anidado à la Medicina, por los Nuevos Experimentos Chymicos? Avrà yá alguno, que diga, que la Chymica es mala? Yo creo que no; porque si los que la examinan de espacio, la profesan; bien se conoce, que la ignorancia influye el odio, si la noticia influye el Amor. De los que llegan à conocerla, rarissimo, ò ninguno, es el que no la abraza; porque conociendo lo que ignoraron, aborrecen lo que profesaron, y profesan lo que aborrecieron, como me ha sucedido à mi.

A mas, que yá no avrá ninguno, que diga, que la Chymimica es mala; pues

K

veo,

(31.)

Atque ego sine nouimur abest, quin illorum, laudem scientiam, in eamque pronipite accedam, et que hic assertionem, et que opinione pericula omnia subeam, si quantum in hunc aut Artem invenire queam, sicut in hac contrariarum partium separabilis, ita se quoque Galenus t. de Simp. Med. fac. cap. 14.

(34.)

Omnes Homines Naturam scire desiderant. Arist. t. Metha. 1.

*útiles y laudables?. No merece una cosa aborrecimiento, aunque sea mala, hasta que entrando el examen, halla el juicio en ella, la razón porque lo merece. Aquellos, pues, que aborrecen porque ignoran la calidad de la cosa aborrecida ¿por qué no pueden sospechar que es bueno lo que aborrecen o que, injustamente, aborrecen lo que ignoran?. Así, se infiere que los que detestan la química, la aborrecen porque no la conocen; y que, injustamente, la persiguen, los que mientras la ignoran, la aborrecen.*

Llega a concluir Cabriada que *la Chymica es un arte de disolver los cuerpos naturales, de coagular los disueltos, de separar lo puro de lo impuro, para componer medicamentos saludables, seguros y gratos. Y para decirlo con una palabra, es la verdadera filosofía natural. ¿Habrá alguien que ésto condene?, ¿habrá alguno –aunque sea de dura cerviz– que diga que ésto puede ser malo?, ¿habrá, por ventura, alguno tan obstinado que niegue la gran luz y utilidad que se le ha añadido a la medicina por los nuevos experimentos químicos?, ¿habrá ya alguno que diga que la chymica es mala?. Yo creo que no –concluye Cabriada– porque si los que la examinan despacio la profesan, bien se conoce que la ignorancia influye el odio y la noticia influye el amor. De los que llegan a conocerla, rarísimo o ninguno es el que no la abraza, porque conociendo lo que ignoran, aborrecen lo que profesaron y profesan lo que aborrecieron.*

Está lleno el libro de relatos atinados como cuando se refiere a lo *que le ha sucedido en algunas juntas al proponer algún remedio químico o algunas doctrinas nuevas anatómicas y oír decir a otros médicos DEJEMONOS DE CHYMICAS, QUE NUESTROS ANTE-PASADO CURARON SIN ESTAS NOVEDADES. Una de dos –razona Cabriada– o esto arguye estar en inteligencia de que los antiguos lo alcanzaron todo, o arguye aborrecimiento al saber. Más disculpa tiene la primera parte del dilema, aunque no carece de culpa. Demos satisfacción al argumento: En tiempos de Hipócrates, los purgantes que se usaban eran el heléboro, el peplio y las coloquintidas. Después acá la ferocidad de estos medicamentos se ha dejado por poco segura y se han descubierto otros remedios suaves, seguros y gratos al gusto, como el agua angélica y el jarabe aureo. ¿Sería buen argumento decir no purguemos con éstos sino con lo que purgaban los antiguos?. Pues si por medio de la chymica podemos tener tantos y tan poderosos instrumentos para podernos oponer a nuestros enemigos las enfermedades ¿por qué no la desearemos?, ¿por qué no la buscaremos?*

Dice en su discurso García Barreno que *la Medicina, durante el siglo XIX, derivó su atención desde la cama del enfermo hacia el laboratorio experimental. Pero, ocurre que ya dos siglos antes se analiza con esta claridad un caso –no único, ciertamente– en que la deriva es la inversa, se señala una de las múltiples direcciones que en su intersección y con la de la tecnología, han contribuido a la elaboración de la misma Ciencia médica –de la medicina– y a soportar sus métodos y procedimientos –en la medicina–. Se dice, asimismo, en el discurso de García Barreno que *la finalidad de la ciencia básica es construir un modelo científico del mundo; la meta del clínico, en cuanto científico, es la de clarificar particulares científicos concretos mediante la realización de pruebas estándar, con instrumentos estándar y de manera estándar. Cabe pensar, también, que esos particulares científicos concretos, a su elaboración, contribuye la misma ciencia básica que, además, participa de las pruebas, los instrumentos y las maneras. Es por ello, por lo que se puede afirmar que sin ciencia básica, no existe imagen científica médica**

*que va hacia la objetivación del diagnóstico clínico.*

Pero, volviendo a las observaciones de Cabriada, lo que resulta admirable es que cuando lleva a cabo estas sugerencias acerca de la ciencia básica, de la química en particular, falta un siglo para que el gran legislador de la química, Lavoisier, entreabriera una rendija en la química de los seres vivos y para que, con su teoría general de la combustión, creara un auténtico cuerpo de doctrina acerca de la respiración animal, punto de partida de la moderna nutrición.

Avanza el siglo XIX y la química y la fisiología, independientes, cuyo comienzo marcara Lavoisier, conocen la química de los alimentos y la de los componentes del cuerpo humano, llevan a cabo la síntesis de numerosos compuestos orgánicos, se descubre por Pasteur la asimetría molecular, se comienza a hablar de la digestión haciendo uso de los términos *metabolismo*, *catálisis* y *enzima*; y, de todas maneras, la química orgánica y la fisiología continúan –como no– sujetas a los fenómenos y a las leyes y a los avances de la QUÍMICA y de la BIOLOGÍA. De un lado, por ejemplo, al principio de Avogadro, a la teoría de la valencia y a la estereoquímica; de otro, a la iniciación de la teoría cromosómica de la herencia, al nacimiento de la endocrinología experimental, a la extensión de las ideas de la fermentación, al conocimiento de las bacterias, de sus toxinas, de la asepsia y al del origen microbiológico de muchas enfermedades humanas. La química orgánica y la fisiología necesitan yuxtaponer sus conceptos y sus métodos; por ejemplo, las ideas nutritivas y biológicas que aportan las vitaminas necesitan complementarse con su interpretación estructural. Sin embargo, con todo lo trascendente que fuera y significara en su momento, la yuxtaposición de conceptos que supuso la química fisiológica se hizo inservible enseguida para asimilar todo lo que la ciencia le ofrecía. Es este el momento en que nace para la ciencia un nuevo paradigma, fruto de una rápida pero firme maduración del pensamiento científico: la Bioquímica.

La nueva dimensión que la biología adquiere en el tratamiento del hombre; la necesidad que la biología siente de penetrar en las situaciones patológicas; los factores sociales y económicos, promotores de un más rápido desarrollo; y, a no dudarlo, la influencia positivista de la época y su impulso de la observación, la medida y el hecho experimental, fueron –en su conjunto– factores todos que promovieron esa transformación y que han hecho posible en lo que va de siglo el proceso de asimilaciones conceptuales que la Bioquímica moderna ha supuesto.

La Bioquímica moderna, y su versión aristocrática y elitista, la Biología Molecular, han logrado una enorme integración conceptual, y a la vez tecnológica, en conexión íntima con la anatomía y la fisiología del cuerpo humano. Lo que ya hace ciento veinte años, Claude Bernard denominaba la *medicina experimental*, ha pasado a ser en la última década las *ciencias biomédicas* o las *ciencias de la salud*. Bernard distinguió ya con enorme claridad que la fisiología del cuerpo humano no estaba en oposición a la física y a la química; vió que se trataba, simplemente, de la aplicación de estas al *campo especial de la vida*.

Fruto de esta muy somera consideración fué el hecho de que ya, a mediados del siglo pasado, las observaciones y reflexiones de la naturaleza de la enfermedad humana habían desembocado en una distinción entre médicos prácticos y científicos. La gran

cantidad de conocimiento empírico adquirido motivó la creciente aparición de expertos en diagnóstico y tratamiento. Pero, de otro lado, la acumulación de datos sobre las estructuras y las funciones de las partes componentes del cuerpo humano, dió lugar al nacimiento de la patología, fundada en las alteraciones, precisamente, de estas estructuras y estas funciones.

Quisiera insistir, antes de terminar, en lo que el contenido del discurso –su división y su método– puede servir a un análisis estructural, término de referencia para comprender los objetivos y las realizaciones del pensamiento científico; puede servir a las exigencias estructurales de la ciencia moderna en su necesidad de unir lo más concreto y lo más formal.

El lenguaje de la ciencia permite considerar, al menos, dos acepciones del término *estructura*. Una se refiere al contenido cognoscible y la otra a la forma que preside el método matemático; la primera se orienta hacia la idea de su totalidad compleja, en tanto que la otra lo hace hacia la idea de sistema operatorio y es difícilmente separable de las formulaciones propias de las ciencias matemáticas. Acepciones distintas de *estructura*, pero tendentes a una cierta homonimia cuando convergen los fines racionales y descriptivos de la Ciencia; precisamente, las ciencias más racionales, las más exactas, son aquellas en las que tienden a reunirse ambas ideas de estructura y se ajustan a modelos axiomático-estructurales. La axiomatización está en la línea misma de la práctica racional; desde la mecánica clásica a la mecánica relativista y cuántica y en las ciencias de la naturaleza, en general, la racionalidad ha sido objeto de continuo desarrollo. Proyecto axiomático, nacimiento de una estructura, que adquiere una gran extensión en las ciencias modernas.

Estas *estructuras* suministran a la ciencia formas ideales para concebir su objeto y el cuadro indispensable al análisis crítico, que garantizan su coherencia lógica. En todas las ciencias que pueden ser objeto de un tratamiento estructural se ha de encontrar esta reflexión sobre la totalización en las condiciones operatorias. Así, se habla de un objetivo estructural como criterio de ciencia avanzada en la que se conjugan las condiciones materiales y las formales de existencia de estructuras; son estas ciencias las que comportan conexiones unificadoras y formadoras de dominios de objetos por medio de sistemas operativos conforme a las formulaciones matemáticas. Una ciencia estructural intenta la consolidación de las conexiones materiales –objeto del conocimiento– y la consolidación de las interacciones formales que constituyen el lenguaje simbólico que formula la verdad del objeto.

Se ha dicho que algunas ciencias, como la Biología, permiten hablar de totalidades aunque no se pueda fijar relación general alguna que permita tratar las conexiones de la estructura. En cierta manera paralelo al proceso de axiomatización propio de la abstracción matemática de las más puras estructuras, las ciencias experimentales –incluyendo las ciencias de la vida y del hombre– tienden hacia una especie de axiomatismo aplicado y para ello necesita una teoría explicativa, exige que la ciencia distinga y enumere sus enunciados básicos necesarios para fundamentar las leyes deducidas; es obligado que los enunciados básicos tomen la forma de entidades matemáticas definidas que permitan construir leyes fundamentales, de las que puedan derivarse y elaborarse

otras. En otras palabras, la axiomatización de todo intento teórico equivale a escoger un modelo matemático para encuadrar los datos experimentales; circunstancias que pueden afectar a las ciencias humanas mismas como a la psicología –del aprendizaje, de la conducta, de la decisión, etc.– y a la lingüística –matemática, histórica, comparada, etcétera–. Ello no es sino una manifestación de lo que se ha llamado *la autonomía creciente del modelo racional*, que puede, de alguna forma, independizarse de la aportación experimental, perfeccionarse a través del análisis matemático mismo; la búsqueda experimental se sustituye por una búsqueda formal; la formalización llega a ser un método de investigación. Toda teoría científica, al matematizarse, se hace capaz de síntesis racionales, abre la vía a la autonomía de lo abstracto.

Se ha dicho que es concebible que las ciencias de la materia encuentren, en su objeto mismo, regularidades estables suficientes para acercarse en cierta manera al ideal matemático. Y que esta ventaja no sería de aplicación a las ciencias de la vida, pues su método se mantendrá forzosamente en el plano descriptivo; ello por dos razones: de un lado, la diversidad inagotable de situaciones particulares que obligaría a la descripción de conexiones causales singulares y opone su singularidad a las pretensiones unificadoras de la ciencia y –de otro lado– las organizaciones reales se oponen a las exigencias de una sistematización.

Hemos dejado atrás, pero volvemos a traerlo, la evolución de las ideas científicas, para retomar el estudio histórico recordando que la prospección experimental, la formación inductiva de los conceptos se desarrollan de una manera paralela a la de la formación de los conceptos teóricos, gracias a los cuales una ciencia o una rama de ella otorga a la experiencia estructuras consistentes. La física ofrece numerosos ejemplos de como un modelo matemático y teóricamente definido asegura la reciprocidad de la teoría y la experiencia, y sirve para reconstruir las determinaciones y los valores inductivos.

De esta forma, una ciencia que se desarrolla bajo una forma del todo deductiva es tributaria de estos tipos de relaciones que pueden incluirse en las estructuras matematizables. La elaboración de axiomas tiene, pues, que ver con las propiedades estructurales del objeto de la ciencia. Las ciencias exactas, como la Física, dan razón de la manera según la cual lo experimental y el modelo que lo interpreta se asimilan a estructuras axiomáticas definidas. Frente a ello, todo argumento que acentúe el carácter práctico y pragmático del conocimiento científico, que interprete los procedimientos experimentales como métodos de control más que como métodos de conocimiento será ambiguo e incompleto.

Son estas doctrinas del conocimiento las que en su origen antagonizaron por completo las formas racionales y los contenidos empíricos de la experiencia sensible. El progreso de la ciencia y su interpretación epistemológica, sin embargo, no han podido mantener este antagonismo; antes al contrario, la tendencia, al menos, va a existir en el sentido de complementación de los aspectos formales y de los contenidos empíricos del saber. Fue sin duda, la aportación Galileo-newtoniana de la física racional la primera atenuación de la ortodoxia tradicional platónica. Atenuación que se refleja claramente en la interpretación kantiana de la epistemología de la ciencia y que llega a un máximo en el actual pensamiento físico con la renovación conceptual de las funciones operatorias.



La aproximación racional tiene ya dos claras vías de acceso: la manifestación reflexiva del pensamiento sobre sus propios actos y el desarrollo de esquemas operatorios en el encuadre de las técnicas experimentales. Se suele señalar habitualmente como ejemplo de las intenciones prácticas y de las intenciones lógicas el caso de los operadores matemáticos formales; en el sentido práctico, se trata de un progreso hacia los intereses teóricos aunque su intención sea la de añadir una nueva técnica –apoyada sobre los medios simbólicos– a la técnica natural de las operaciones; de otro lado, la doctrina de los operadores es una de las vías por las que el pensamiento matemático alcanza situaciones propiamente formales. De la función de los operadores se ha dicho *que suministran un tema de investigación al filósofo que intenta comprender como los motivos prácticos y teóricos de la ciencia se encadenan sin ruptura, y como los instrumentos de la racionalidad deben multiplicarse para que la economía de las razones y de las realizaciones adquiera todas las dimensiones que le son necesarias.*

La importancia de estos valores operatorios queda, de modo más destacado, reflejada en el tratamiento que García Barreno realiza en el estudio formal de la función del organismo; la formalización de la interacción del hombre con su ambiente, el diseño de los tensores ambientales y de conducta, la relación entre ambos y su conexión con los patrones de comportamiento y de conflictividad de la conducta, representan para la epistemología de la ciencia, de la medicina en particular, un instrumento analítico preciso para el desarrollo de las formas operatorias a la vez que una consolidación de un sistema racional de la ciencia médica. De la misma manera que en el estado actual del pensamiento físico la imagen de un espacio o de un tiempo se sustituye por una topología matemático-física, definida por sus funciones operatorias, el estudio de García Barreno nos pone en condiciones de examinar y de definir las enfermedades de manera operacional o, lo que es igual, nos sitúa frente a la formalización de la enfermedad y del diagnóstico médico exacto. No cabe duda, tampoco, que ello constituye o contribuye a la estructuración de la ciencia médica, a su engarce con otras estructuras y, por tanto, con los procesos de axiomatización del pensamiento a la manera que Hegel consideraba la racionalidad como movimiento indiviso de la unidad.

Hemos comentado con anterioridad como la ciencia moderna siente la necesidad, tiene exigencias estructurales, de formalización de su objeto y como se establece un gradiente de inmediatez de axiomatización que va desde su mayor proximidad –la matemática– hacia zonas de la ciencia en que disminuyen las posibilidades de conquistar su propia autonomía y de alcanzar, pues, un racionalismo estructural. No ofrece la física problema alguno en el logro de estructuras consistentes merced al perfeccionamiento interno de la teoría –la reestructuración teórica– en paralelo con la formación inductiva de conceptos debida a la prospección experimental. Los números cuánticos de Bohr y su camino hacia la mecánica ondulatoria de Broglie y Schrodinger es ejemplo de reestructuración teórica desarrollada en un plano conjugado con la observación estricta de clasificación y medida de los efectos espectrales producidos por los átomos. También, en tercer término, la biología es capaz de experimentar abstracciones matemáticas y lógicas a través, si queremos decirlo así, de variadas escalas de reduccionismo. A fin de cuentas, la misma clasificación taxonómica es una operación abstracta, llevada a cabo

desde Aristóteles a través de toda la historia, y sin conexión alguna con vertientes reduccionistas. En cualquier caso, la biología teórica será un engarce entre los tratamientos descriptivos y la abstracción matemática.

La ciencia médica puede, pues, intentar alcanzar un cierto grado de estructuración a través, precisamente, de lo matemático, lo físico y lo natural *de* la medicina. Si las aportaciones de las ciencias básicas en el logro de una axiomatización *de* la medicina son las únicas vías, hoy por hoy, para que la ciencia médica alcance un nivel de racionalidad, también hay que destacar que la utilidad de estas ciencias *en* la medicina no aparece claramente desvinculada de su participación formal, sino bajo la forma, asimismo, de un gradiente que va desde aspectos del todo empíricos hasta aquellos que, como el conocimiento formal en el diagnóstico y la modelización, alcanzan un cierto grado de elaboración teórica y son fronterizos y se interpenetran con los conducentes al logro de lo abstracto.

No quisiera que pasara desapercibida una afirmación anterior de que las organizaciones reales se oponen a las exigencias de una sistematización. Y al resaltar esta idea, para terminar, debe subrayarse que la biología humana -uno de los ingredientes de la ciencia médica- puede tratar con un número de teorías separadas -metabolismo, evolución, función cerebral, etc.- de los procesos biológicos, fundamentada cada una de ellas en la apropiada teoría física, pero sin que ello implique el desarrollo de una teoría general de la biología. Dichas teorías biológicas, parciales, pudieran compararse con las teorías de fenómenos físicos particulares tales como óptica, aerodinámica, electrónica, etc. sin que demanden la formulación de una biología teórica general, a no ser teniendo en cuenta la comunidad de ciertas características. Cuando una categoría de proceso biológico intenta su análisis a través de sus entidades constituyentes, su complejidad es inmanejable a pesar de los intentos de manipulación de la multidimensionalidad, como pudieran ser las hipersuperficies de catástrofe y las estructuras físicas de los embriones en desarrollo. Esto es un ejemplo de la resistencia a las exigencias de la sistematización.

Pero ¿son en realidad tales las exigencias?, ¿qué ventajas pueden seguirse de tales intentos?

Quizá, en lugar de exigencias se trate tan solo de un camino tentador para el ejercicio de la mente, con su enorme poder de pensamiento y de lenguaje; las ventajas pueden traducirse, a no dudarlo, en una influencia sobre el desarrollo de la investigación científica, sobre los límites de la ciencia médica y sus valores, sobre el provecho del hombre como un refugio de bienestar y de progreso. Para mí esta exigencia es algo así como la gravedad que atrae esa búsqueda sin término poperiana, hecha tesis lógica de que *los organismos no son ni cosas físicas, ni leyes físicas, ni hechos físicos. Son realidad biológica específica; son reales en el sentido de que su existencia puede ser causa de efectos biológicos.* Es esta realidad biológica humana la que ha de lograr la delimitación de la ciencia médica y su independencia epistemológica de las ciencias básicas de la medicina.

Ojalá que este mundo científico, con sus dudas y sus esperanzas, nos acerque a

**la paz del hombre con la naturaleza y a la paz del hombre con el hombre mismo.**

**He dicho.**



# INDICE

	<u>Página</u>
<b>DISCURSO DE RECEPCION</b>	
<b>I. INTRODUCCION</b>	11
<b>II. LO EXACTO</b>	23
<b>A. EL CONOCIMIENTO FORMAL DE LA FUNCION DEL ORGANISMO</b>	25
<i>a) TENSORES AMBIENTALES</i>	27
<i>b) TENSORES DE CONDUCTA</i>	33
<i>c) CARACTERISTICAS DE LOS PROCESOS DE CONDUCTA</i>	40
<b>B. LA APLICACION DEL CONOCIMIENTO FORMAL EN EL DIAGNOSTICO CLINICO</b>	46
<i>a) FORMALIZACION DE LA ENFERMEDAD</i>	46
<i>b) ESTRUCTURA DEL RAZONAMIENTO DIAGNOSTICO</i>	56
<i>c) TOMA DE DECISIONES ASISTIDA POR COMPUTADOR</i>	60
1) <i>Algoritmos clinicos</i>	61
2) <i>Análisis estadístico</i>	63
3) <i>Modelos</i>	68
4) <i>Métodos de decisión teórica</i>	71
5) <i>Métodos de razonamiento simbólico</i>	73
6) <i>Técnicas integradas</i>	77

<b>III. LO FISICO</b>	81
<b>A. TEORIAS FISICAS DE LA FUNCION ORGANICA</b>	83
a) <i>TEORIAS DE LA FISICA CLASICA</i>	85
b) <i>TECNICAS DE ESTUDIO DE LA FUNCION ORGANICA</i>	87
c) <i>OSCILADORES ARMONICOS</i>	88
d) <i>MAGNETIZACION</i>	91
e) <i>FENOMENOS DE RESONANCIA</i>	92
f) <i>FORMALISMO MATRICIAL</i>	93
g) <i>TEORIA DE THOM: MORFOGENESIS</i>	96
h) <i>TEORIA DE PRIGOGINE: ESTRUCTURAS DISIPATIVAS</i>	100
i) <i>HOMEOCINATICA</i>	102
j) <i>LA SINERGETICA DE HAKEN</i>	104
k) <i>APLICACIONES FISIOPATOLOGICAS DE LA DINAMICA NO LINEAL</i>	107
l) <i>TEORIA GENERAL DE SISTEMAS Y ESTRUCTURA FUNCIONAL</i>	113
1) <i>Geometría fractal</i>	113
2) <i>Paradigma de sistemas. Simetria</i>	113
<b>B. LA IMAGEN EN EL PROCESO DIAGNOSTICO</b>	118
a) <i>EL PROCESO DEL DIAGNOSTICO CLINICO</i>	118
b) <i>HACIA LA OBJETIVACION DEL DIAGNOSTICO CLINICO</i>	124
c) <i>TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA</i>	130
1) <i>Algoritmos de reconstrucción</i>	133
i) <i>TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE TRANSMISION</i>	136
ii) <i>TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE EMISION</i>	140
iii) <i>TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA POR ULTRASONIDO</i>	143
2) <i>La imagen funcional (Tomografía de emisión)</i>	145
d) <i>RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR</i>	149
1) <i>Espectroscopia</i>	149
i) <i>FUNDAMENTOS</i>	153
2) <i>Imagen</i>	156
i) <i>FUNDAMENTOS</i>	159
ii) <i>EL MODELO FISICO Y MATEMATICO</i>	161
iii) <i>APLICACIONES</i>	171
3) <i>La dicotomía espectroscopia-imagen</i>	174

<b>IV. LO NATURAL</b>	177
<b>A. ESTRUCTURA CEREBRAL, ASIMETRIA E INTEGRACION HEMISFERICA</b>	179
<i>a) LA UNIDAD DE CONSCIENCIA. COMISURO TOMIAS</i>	179
<i>b) ESPECIALIZACION HEMISFERICA</i>	182
<i>c) INTEGRACION INTERHEMISFERICA</i>	186
<b>B. EVOLUCION CEREBRAL</b>	188
<i>a) CONDICIONANTES EVOLUTIVOS DE LA CONDUCTA</i>	188
<i>b) ENFERMEDADES MENTALES EN EL CONTEXTO DE LA BIOLOGIA EVOLUTIVA. ETIOLOGIA Y CONDUCTA</i>	192
<i>c) TOMA DE DECISIONES Y CONDUCTA</i>	200
<b>C. BIOQUIMICA UNIFICADA Y ENFERMEDAD NEUROPSIQUIATRICA</b>	203
<i>a) BASES GENETICAS</i>	203
<i>b) CONTEXTO BIOQUIMICO DE LA ENFERMEDAD MENTAL</i>	213
<b>V. BIBLIOGRAFIA</b>	223
<b>DISCURSO DE CONTESTACION</b>	301