

Evolució i desenvolupament del còrtex cerebral en els mamífers

Quin és el significat de l'aparició d'un còrtex cerebral dins el procés evolutiu dels éssers vivents? Avui sabem que el patró bàsic de l'estructura del neocòrtex és molt semblant en tots els mamí-

fers. L'autor d'aquest article aborda aquestes qüestions i ens explica els aspectes bàsics de l'estructura, funcionament i trastorns del còrtex cerebral, un dels camps de recerca actuals de la

neurobiologia, ciència biològica que viu, des de fa anys, una prometedora "edat d'or".

L'aparició d'un còrtex cerebral essencialment integrador és un fet tardà en l'escala filogenètica. El neocòrtex, situat entre el còrtex hipocàmpic (arxi-còrtex) i el còrtex piriforme (paleocòrtex), no és identificable en els agnats, peixos i batracis; el neocòrtex apareix en els rèptils, té una significació menor en els ocells, pel gran desenvolupament de l'hiperstriatum, i adquireix el seu major grau de desenvolupament en els mamífers.

Ja dins d'aquesta classe, els cetacis i primats són els qui han desenvolupat més el neocòrtex.

Es coneixen fòssils de catxalots, marsopes, dofins i balenes des del Miocè. Els animals que pertanyen als dos subordres actuals de cetacis: odontocets (cetacis amb dents) i mysticets (cetacis amb barbes en lloc de dents als animals adults), sembla que procedeixen d'uns cetacis primitius que es van desenvolupar i van desaparèixer en uns milions d'anys durant el terciari inferior. L'origen d'aquests precursors es desconeix.

Els primats sembla que tenen el seu origen en els insectívors primitius i constitueixen en una línia evolutiva completament diferent de la dels cetacis.

Els primers primats apareixen en el Cretaci superior i es desenvolupen en el Paleocè superior i en l'Eocè; es distribueixen per Europa i Amèrica del Nord. Aquesta primera línia s'extingeix i no n'existeixen successors actuals.

Els anomenats pro-simis, que comprenen els subordres lemuriformes i tarsi-formes, apareixen com a línies independents durant l'Eocè i es distribueixen per tot l'hemisferi nord. Els actuals lemuriformes es troben únicament a Madagascar, a petites zones d'Àfrica i al sud-est d'Àsia. Els actuals tarsiformes es troben reduïts a tres espècies que viuen a Insulíndia i les Filipines. Tot i això, tots els primats superiors sembla que procedeixen de primitius tarsiformes.

Els platirrins són les mones del nou món i van penetrar a Amèrica del Sud en el terciari inferior: a aquest infraordre pertanyen els cèbids i els hapàlids.

Els catarrins són les mones del vell món i comprenen els cercopitècids i els antropomorfs. Entre els primers trobem els macacos i els papions a babuïns, entre d'altres. El segon grup comprèn els hìlobàtids, els pòngids i els homínids. Els hìlobàtids actuals són els gibons; els pòngids actuals són l'orangutan, el ximpanzé i el goril·la. L'únic homínid actual és l'home.

És interessant l'observació comparativa de la morfologia del crani dels actuals pòngids i dels diferents homínids i la comprovació de l'augment de la capacitat craniana com s'expressa al quadre:

Capacitat craniana en cm³ de diferents antropomorfs

| | |
|--------------------------------|-------|
| ximpanzé | 393 |
| orangutan | 410 |
| goril·la | 498 |
| <i>Australopithecus</i> | 507 |
| <i>Pithecantropus II</i> | 775 |
| <i>Sinanthropus X</i> | 1.225 |
| <i>Neandertal</i> | 1.370 |

L'augment de les dimensions del crani en relació amb la cara està òbviament relacionat amb l'augment de les dimensions de l'encèfal i més especialment del neocòrtex i de les estructures relacionades.

És interessant remarcar les diferències morfològiques externes entre els encèfals de diferents primats i comprovar la major complexitat de solcs i circumvolucions dels antropomorfs.

El lòbul frontal és petit en els lemuriformes: en ells el solc pre-central inferior limita una regió frontal superior i una d'inferior. El solc central es troba ja a la majoria dels platirrins, mentre que el

solc frontal superior no apareix fins als catarrins; el solc frontal mitjà només es troba en els antropomorfs.

El lòbul parietal té escàs desenvolupament en els lemuriformes. En els platirrins es forma el típic lòbul parietal dels primats comprès entre el solc central i l'anomenat solc lunatus o cissura símica, que el separa del lòbul occipital. En els catarrins cercopitècids la cissura símica adquireix el grau de desenvolupament més gran, de manera que es forma una operculació de la regió caudal del lòbul parietal. El lòbul parietal té més solcs i circumvolucions en els antropomorfs, alhora que hi ha una desoperculació caudal que és completa en l'home.

El lòbul occipital adquireix més extensió i complexitat en els catarrins. El lòbul temporal prossegueix l'operculació iniciada ja en els lemuriformes només a la regió anterior a l'aqüeducte de Silvi. El desenvolupament de les tres circumvolucions temporals és progressivament més complex des dels platirrins fins a l'home.

El grau més gran de desenvolupament del cervell, en el qual s'inclou el patró més elaborat de solcs i circumvolucions, s'observa en l'home. El patró bàsic, però, de l'estructura del neocòrtex és molt semblant a tots els mamífers.

Aspectes bàsics de l'estructura del còrtex cerebral en els mamífers

L'estructura del còrtex cerebral és complexa i encara no és prou coneguda. En termes cibernètics està formada per unes entrades d'origen diferent i amb acabament a diferents nivells de profunditat del còrtex, uns sistemes interns de modulació de la informació constituïts per diferents tipus de neurones de característiques excitadores o inhibidores i unes sortides que provenen

per Isidre Ferrer

Isidre Ferrer (Barcelona, 1951), és doctor en medicina, cap de la unitat de neuropatologia del departament d'anatomia patològica de la Ciutat Sanitària Prínceps d'Espanya, de l'Hospitalet de Llobregat, i professor d'anatomia patològica de la Universitat de Barcelona.

de neurones piramidals situades a diferents nivells de profunditat del còrtex i que envien els seus àxons a diferents nivells segons la seva localització en el còrtex.

Amb tincions habituals en histologia, l'aspecte microscòpic més destacat del còrtex cerebral és la seva estructura laminar en capes superposades amb diferents morfologia i dimensions dels seus components cel·lulars. Clàssicament es descriuen sis capes que, des de la superfície cerebral a la profunditat, s'anomenen: I) capa molecular; II) capa granular externa; III) capa piramidal externa; IV) capa granular interna; V) capa piramidal interna; i VI) capa polimorfa. La gruixària de cada una de les capes i la seva constitució en relació amb les característiques de les cèl·lules i de les fibres nervioses és variable d'una regió a una altra del cervell.

Les àrees còrticals amb una funció especialment efectora o motora tenen un gran predomini de neurones piramidals. Les àrees amb una funció especialment receptora de fibres tàlamo-còrticals directes tenen un predomini de petites neurones de tipus granular. Les altres àrees còrticals tenen una distribució intermèdia en el gruix de les distintes capes i tenen una funció associativa amb fibres aferents derivades dels nuclis d'associació del tàlem i d'altres àrees del còrtex. En els mamífers superiors, i més especialment en l'home, les àrees d'associació són les que constitueixen la major part del còrtex cerebral.

Les aferències i eferències còrticals són discretament diferents d'una regió a una altra i probablement entre els diversos grups taxonòmics (per exemple, rosegadors i primats). En el següent quadre s'expressen esquemàticament les principals connexions del còrtex cerebral de primats segons els resultats de diferents autors que han utilitzat diferents tècniques de degeneració retrògrada, trans-

Distribució laminar de les principals eferències (neurones piramidals) i aferències d'un còrtex tipus de primat:

| Capas | eferències | aferències |
|-------|----------------------------|---|
| II | còrtico-còrticals curtes | còrtico-còrticals calloses |
| III | còrtico-còrticals llargues | còrtico-còrticals calloses i tàlamo-còrticals |
| IV | | tàlamo-còrticals |
| V | còrtico-talàmiques | tàlamo-còrticals |
| | còrtico-estriades | |
| VI | còrtico-talàmiques | |

port de peroxidasa de rave i d'aminoàcids radioactius.

TAULA

L'examen d'aquest quadre permet extreure una conclusió evident: les connexions còrtico-còrticals ipsilaterals i calloses (contralaterals) s'estableixen en les capes superficials del còrtex, mentre que les connexions amb els nuclis profunds s'estableixen a les capes inferiors del còrtex.

Finalment, cal comentar que, superposada a aquesta organització laminar del còrtex, hi ha una organització columnar funcional, que comprèn les entrades, els circuits moduladors i les sortides del còrtex. Aquestes columnes còrticals són en realitat les unitats funcionals i han estat definides histològicament i electrofisiològicament per a diferents tipus de connexions talàmiques, comissurals i eferents. Les neurones al còrtex també es disposen en columnes verticals, on les dendrites apicals de les neurones piramidals s'agrupen formant feixos de sis a vint unitats a la tercera capa; també cèl·lules amb doble arborització dendrítica, que són neurones d'associació intracortical, estableixen les seves connexions conservant l'estructura columnar. En últim terme la segregació i la integració de l'estimulació de diferents unitats funcionals depèn en part de meca-

nismes d'inhibició i excitació intracortical que encara no són ben coneguts.

Histogènesi del neocòrtex

Totes les estructures del sistema nerviós central deriven de les cèl·lules que envolten el tub neural i, en el cas del telencèfal, des del moment en què aquest es comença a formar, aquelles formacions germinals es troben envoltant el sistema ventricular.

Les primitives cèl·lules nervioses tenen una forma bipolar amb un procés ascendent dirigit a la superfície i un procés cel·lular descendent que provisionalment conserva la seva comunicació subventricular. Aquesta configuració facilita la migració dels neuroblasts des de les zones germinals a les seves localitzacions definitives.

La migració dels neuroblasts es fa a través d'unes cèl·lules o guies gials, que tenen el seu soma proper a la paret ventricular i la seva prolongació distal a la superfície cerebral. D'aquesta manera un grup de neurones procedents d'un sol lloc a la zona germinal ocupen ordenadament una localització específica del còrtex cerebral. Aquest mecanisme òbviament facilita l'estructuració en columnes funcionals de què parlàvem a

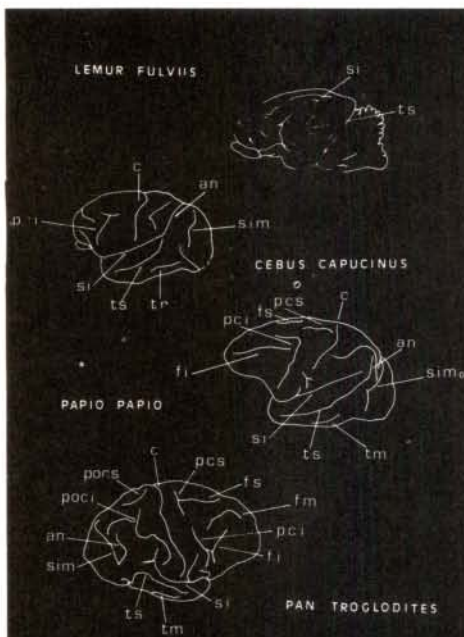


Fig. 1
Esquemes de la cara externa del cervell de diferents primats: un lemuriforme (*Lemur fulvus*); un platirri, la mona caputxina de cara blanca (*Cebus capucinus*); un catarrí cercopitecoid, el babuí o papí; un pongid, el ximpanzé (*Pan troglodytes*); on s'expressen els principals detalls diferencials (de Lager, 1976, modificat).
si: aqueducte de Silvi.
lòbul frontal; poci: pre-central inferior; c: central; pcs: pre-central superior; fs: frontal superior; fi: frontal inferior; fm: frontal mitja.
lòbul parietal; an: solc angular; sim: solc simic; pocs: post-central superior; poci: postcentral inferior.
lòbul temporal; ts: temporal superior; tm: temporal mitja.
lòbul occipital; correspon a la regió posterior al solc simic.

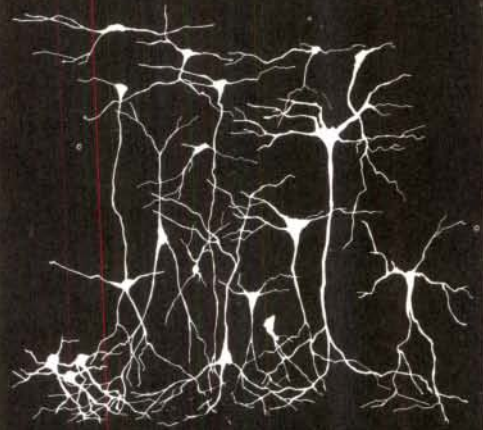


Fig. 4
Reconstrucció en cambra clara de tincions de Golgi del cortex cerebral malformat induït per la injecció d'un agent alquilant: el metil-azoxi-metanol acetat, el dia 14 de la gestació en la rata. (dades addicionals a Ferrer, Fabregues, Palacios, 1982. "Acta Neuropathol". [Berl.] 57: 313-315).

l'apartat anterior.

I es diu migració ordenada de neuroblasts al còrtex cerebral perquè realment ho és, i amb un gradient característic. La injecció de timidina tritiada a diferents edats de la gestació a diferents animals permet conèixer la data de naixement de les cèl·lules que en el moment de la injecció es trobaven en la primera fase de la mitosi: la reduplicació del DNA. Amb aquest mètode s'ha pogut comprovar que les neurones que neixen i que migren en primer lloc són les que ocupen les capes més profundes del còrtex, mentre que les més recents ocupen les capes més superficials. Això significa que existeix un gradient ascendent o de baix a dalt en la migració de neuroblasts al còrtex i que les neurones que ocupen les capes superficials deuen haver passat entre les que formen les capes profundes.

A la mona rhesus, que té un període de gestació de cent seixanta-cinc dies, les neurones que formaran la capa VI tenen data de naixement entre els quaranta i els seixanta dies de gestació; les de la capa V, entre els seixanta i setanta; les de la capa IV, entre els setanta i els vuitanta; les neurones de les capes III i II, entre els dies vuitanta i cent de la gestació (Rakic, 1974, "Science" 183: 425-427).

La maduració dels neuroblasts té lloc una vegada ha acabat la migració cel·lular. Les neurones piramidals desenvolupen les seves ramificacions dendrítiques basilar, les branques de la dendrita apical i les colaterals axòniques per mitjà d'unes estructures anomenades cons de creixement (axonals i dendrítics) en els quals ha estat possible demostrar un actiu metabolisme relacionat amb la síntesi de membranes.

Paral·lelament té lloc la formació d'estructures sinàptiques, que són els llocs de transmissió de l'estímul nerviós. La maduració i l'establiment progressiu de

sinapsis també va des de les capes profundes a les superficials.

Tot aquest procés és variable lògicament d'una espècie a una altra. A la rata, la gestació de la qual dura vint-i-dos dies, les neurones que donen lloc a les capes VI i V són del dia setze i disset de gestació; les de la capa IV, del dia divuit; les de la capa III i II, dels dies dinou al vint-i-u. El còrtex cerebral de la rata nounada té les neurones encara en forma bipolar.

Durant els primers dies de vida postnatal ocorren els principals canvis de diferenciació cel·lular: apareixen els diferents tipus neuronals del còrtex i aquests desenvolupen les seves principals ramificacions; durant aquest període es constitueix també l'estructura laminar típica del còrtex adult i ja a partir de la primera setmana és possible demostrar histològicament i amb implantació d'elèctrodes una estructura columnar organitzada. Durant la segona quinzena de vida postnatal hi ha els canvis quantitius més grans pel que fa al nombre de dendrites i d'estructures sinàptiques. El temps transcorregut ha estat més o menys un mes.

Aquesta és una de les raons per les quals la rata ha estat àmpliament utilitzada com a animal d'experimentació en histologia del sistema nerviós. Unes consideracions semblants són possibles per al ratolí i és en aquestes espècies en les que s'han fet moltes experiències relacionades amb trastorns de migració cel·lular i amb trastorns en el desenvolupament del còrtex cerebral produïts per agents externs.

És convenient assenyalar que els resultats obtinguts en aquestes condicions no són sempre aplicables a una espècie tan diferent com és l'home, però també és cert que molts resultats obtinguts en rosegadors han permès un coneixement millor del que passa en el cervell humà durant el desenvolupament en diferents

condicions susceptibles de produir dany cerebral.

Trastorns d'organització cortical produïts per agents externs durant la gestació

Diferents agents externs administrats durant la gestació poden induir malformacions corticals en la descendència. Alguns poden ser virus, radiacions ionitzants i drogues, com ara els agents alquilants.

N'estudiarem breument dos models: el de les radiacions ionitzants i el d'un agent alquilant, el metil-azoxi-metanol acetat (MAM), administrats a la rata gestant a diferents edats de la gestació. Quan les radiacions ionitzants són administrades a dosis de 200 r el dia 14 de la gestació produeixen alteracions caracteritzades per microcefàlia, reducció del gruix del còrtex cerebral amb aparent conservació de la laminació, freqüent absència de fibres comissurals calloses i formació de grans masses neuronals subcorticals. Les masses subcorticals estan constituïdes per neurones de tipus cortical i presenten connexions amb altres estructures telencefàliques. El còrtex cerebral mostra a més un patró normal de migració neuronal de baix a dalt quan s'estudia amb injeccions de timidina tritiada a distintes edats de la gestació, tal com s'ha descrit més amunt.

Tot i així, l'administració de 200 r el dia 16 de la gestació produeix una alteració important de l'organització cortical: no és possible distingir-hi una estructura en capes i tampoc en columnes; les neurones hi tenen una disposició i una distribució aberrant i a més s'hi troben en nombre reduït. Al contrari, les masses subcorticals són de dimensions menors. L'agent metil-azoxi-metanol acetat (MAM), quan s'injecta per via intraperitoneal a la rata gestant el dia 14, deter-

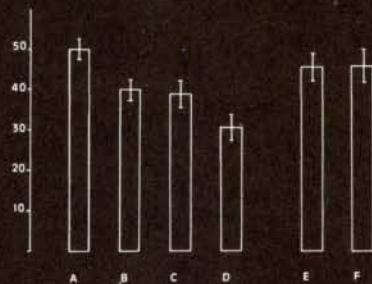
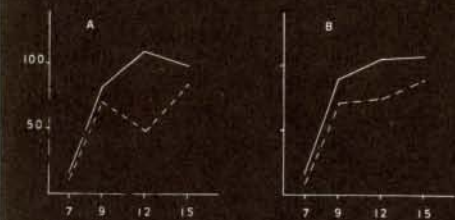


Fig. 6
Nombre d'espines sinàptiques a les neurones piramidals del cortex cerebral frontal (A) i occipital (B) de rates sotmeses a desnutrició des del dia 4 al 13 de vida postnatal.

Diferents animals van ser sacrificats els dies 7, 9, 12 i 15. Les línies contínues representen les dades dels controls, mentre que les discontinues representen les dades d'animals desnutrids. La diferència en el nombre d'espines és significativa en un grau inferior a l'1% (dades de Salas, Diaz i Nieto, 1974 "Brain Res". 73: 139-144).

Fig. 7

Nombre d'espines sinàptiques a les dendrites basilaris de les neurones piramidals de la sisena capa del cortex occipital de rates sotmeses a medis enriquits i a medis empobrits en estímuls sensorials: A.-animals sotmesos a medis enriquits amb un baix índex d'encerts a les proves del laberint. B.-animals sotmesos a medis enriquits amb un baix índex d'encerts a les proves del laberint. C.-animals control. D.-animals sotmesos a medis empobrits en estímuls sensorials. E.-animals sotmesos a medis enriquits amb respostes altes, posteriorment subjectes a medis empobrits durant sis mesos. F.-controls de la mateixa edat que els del grup anterior. Aquestes dades suggereixen plasticitat sinàptica amb la presència o absència d'estímuls sensorials, és a dir, factors individuals que condicionen el grau de resposta davant de l'aprenentatge i la reversibilitat d'aquests canvis (no necessàriament de les actituds apreses).

mina l'aparició en la descendència d'una microcefàlia amb una desorganització en l'estructura cortical: les zones medials del telencèfal mostren una estructura cortical en forma de nòduls, mentre que les zones més laterals tenen un patró desorganitzat però no nodular. L'estudi amb timidina tritiada mostra en les primeres una alteració completa del programa de migració, mentre que en les segones apareix conservat.

La injecció de MAM el dia 16 de la gestació dona lloc a una microcefàlia més discreta, amb un patró d'immaduresa cortical global, però amb una laminació i una estructura conservades. L'examen d'aquestes dades permet obtenir algunes conclusions; el cortex cerebral és susceptible de lesió per mitjà d'agents externs administrats en moments clau durant la gestació; la intensitat i la morfologia de l'anomalia resultant són variables d'un agent a un altre i, pel que fa a un mateix agent, també són variables segons l'edat de la gestació; la malformació cortical pot ser el resultat d'una migració cel·lular anormal, d'una organització cortical anormal o d'una disminució del nombre de neurones amb conservació d'una estructura normal. La possibilitat que puguin produir-se tres tipus diferents de lesió en un curt interval de temps de la gestació, caracteritzat perquè és el de proliferació i migració neuronal, és un fet altament significatiu per poder comprendre millor les diferents formes de malformació que puguin trobar-se en l'home.

Trastorns del desenvolupament cortical produïts per desnutrició

Les conseqüències de la desnutrició durant les primeres etapes de desenvolupament han estat estudiades àmpliament en la rata.

S'hi ha pogut comprovar una disminució de pes global de l'encèfal, una disminució en el nombre d'algunes neurones, com les de la capa granular del cerebel, i una disminució en el nombre de dendrites i d'espines sinàptiques de diferents tipus neuronals del cortex cerebral. L'alteració produïda per la desnutrició no és malformativa com ho són les descrites a l'apartat anterior, però sí que determina una alteració en forma d'alentiment en la maduració normal de l'encèfal. Aquestes modificacions han estat considerades irreversibles, però cal assenyalar que no s'han trobat diferències quantitatives entre dos grups d'animals adults pel que fa al sistema receptor de cèl·lules piramidals corticals, mentre que les diferències eren evidents entre els animals joves sotmesos a desnutrició i els controls. Aquests canvis poden ser el resultat d'un remodelatge lent del cortex cerebral que té lloc per mitjà d'altres estímuls.

Les modificacions per hiponutrició durant el desenvolupament estan estretament relacionades amb el moment en què es produeixen i per a cada espècie hi ha un període de particular vulnerabilitat.

Els períodes de més vulnerabilitat són aquells en què el creixement del cervell té un major increment en relació amb el creixement de la resta del cos. És l'anomenat creixement del cervell amb esforç repentí o a raig.

En el quadre següent s'expressen els diferents creixements a raig del cervell d'animals comuns (dades de Dobbing i Sands, 1979. "Early Hum. Develop." 3: 79-83):

- rata: quinze primers dies de vida postnatal
- be: segona meitat de gestació
- cobai: cap a la meitat de la gestació
- home: des del setè mes fins al sisè mes de vida postnatal

El concepte de major vulnerabilitat ce-

rebral en aquests períodes particulars per a cada espècie no és acadèmic i, en canvi, és òbviament important per a la prevenció i el tractament puntual adequat de trastorns tals com l'hipotiroidisme del nounat o trastorns metabòlics d'alguns aminoàcids, com la fenilcetonúria, en patologia humana.

Modificació del desenvolupament d'animals sotmesos a medis enriquits i empobrits en estímuls sensorials

L'estimulació sensorial a les primeres etapes del desenvolupament determina un augment del nombre de dendrites basals i del nombre d'espines sinàptiques en les cèl·lules piramidals del cortex cerebral als ratolins. Aquestes dades morfològiques es corresponen amb una facilitat més gran d'aprenentatge dels animals en les proves del laberint. Al contrari, la submissió d'animals joves a medis empobrits en estímuls sensorials condueix a un retard en la maduració dels paràmetres morfològics esmentats i a una resposta pobre en les proves del laberint.

Aquestes modificacions no s'observen amb claredat quan els animals arriben a adults. En aquest moment s'arriba a un grau d'estabilitat morfològica per mitjà d'un mecanisme que encara no està prou aclarit. Sembla, però, evident que l'estimulació sensorial afavoreix el desenvolupament cortical, mentre que la pobresa en estímuls retarda la maduració de les neurones corticals.

Isidre Ferrer

Lotfi A. Zadeh (1921), creador de la teoria dels conjunts difusos
(fuzzy set theory)

Lotfi Zadeh, iranià establert a Califòrnia, d'autèntic nom —sembla— Lotfi Fatollazadeh (que en persa vol dir “el fill amable de Fatol-là”), és un personatge de rostre hieràtic i somriure escadusser i tímid. Porta un vestit compost d'una americana i uns pantalons, peces que en Zadeh

són sempre espectaculars i llampanants de disseny. Magre de constitució, és més aviat alt i parla amb veu vacil·lant i esquerdada en un flux aparentment continu només trencat per èmfasis ocasionals. Home educadíssim, es desfà en amabilitats mentre es frega les mans

en un gest seu ben característic. Quan comencem l'entrevista s'estima més seure en un puf amb l'esquena contra la paret i adopta, potser involuntàriament, un posat litúrgic que recorda visiblement la imatge tòpica de l'home oriental en plena meditació (tot i que Zadeh,

(ciència): —Parleu-nos dels orígens, d'on van estudiar, de com va començar tot.

L. Zadeh: —Vaig néixer a la Unió Soviètica l'any 1921. Jo soc iranià, però vaig néixer allí perquè el meu pare era corresponsal de premsa. Els meus primers set anys els vaig passar a l'URSS. Després vam tornar a l'Iran; hi vaig fer el batxillerat i, més tard, vaig entrar a la Universitat de Teheran, a l'Escola d'Enginyers. El 1942 em van donar el títol d'enginyer elèctric i vaig passar-me el primer any fent el que vaig poder, perquè això era durant la guerra i tot era molt complicat. La meua ambició, però, era d'anar als Estats Units i continuar-hi la meua educació. La meua família tenia una bona posició; no eren aristòcrates, però eren, diguem-ne, “gent bé”. Jo em sentia insatisfet, perquè en l'ambient en què estava no es podia fer, en realitat, cap mena de feina científica, que és precisament allò que a mi m'atreia. Tenia una fal·lera per la ciència, per l'enginyeria i per les matemàtiques que em venia d'haver estudiat en una escola de frares catòlics; també hi influïa que en aquella època la Universitat de Teheran era una imitació de les universitats franceses: els professors havien estudiat a l'École Polytechnique o en alguna altra, els textos eren francesos (recordo un “cours d'analyse” magnífic) i el sistema en conjunt, que copiava el model francès, era molt bo, molt rigorós. Doncs bé, com deia, me'n vaig anar als Estats Units i vaig entrar al MIT (el Massachusetts Institute of Technology). A mi m'agradaven les matemàtiques, les trobava precioses, però no em veia pas fent de matemàtic professional; per això vaig triar de continuar estudiant enginyeria elèctrica. Quan vaig treure el títol d'enginyer elèctric al MIT, el 1946, me'n vaig anar d'allí a Nova York, perquè mentrestant els meus pares hi havien anat a viure i jo volia estar-hi a prop. Em vaig

locar de professor d'enginyeria elèctrica a la Universitat Columbia; feia classes i continuava estudiant les meves coses, tot alhora. Com he dit, m'interessava l'electricitat, o més aviat l'electrònica, però també les matemàtiques: així que vaig tenir el meu títol, el 1946 mateix, me'n vaig anar a fer-me soci de l'American Mathematical Society (en sóc des d'aleshores). El 1949 vaig presentar la tesi doctoral a la Universitat Columbia; era sobre circuits i sistemes, que era el que en aquells moments m'interessava, i hi feia una anàlisi freqüencial de les xarxes que variaven amb el temps. Les classes que jo donava eren sobretot d'anàlisi de circuits i de teoria de la informació, que en aquell moment era un tema completament nou. El 1950 vaig fer un article sobre *Màquines que pensen: un nou camp de l'enginyeria elèctrica*; ja em voltava pel cap allò que després s'ha dit “intel·ligència artificial”. També em semblava que l'anàlisi de circuits s'havia d'ampliar i convertir en una anàlisi de sistemes, més general. Igualment m'interessava la predicció a partir de sèries temporals; el 1950 mateix vaig escriure un article que es deia *Una ampliació de la teoria wieniana de la predicció*. Ja veieu que en aquella època escrivia articles sobre circuits, xarxes i sistemes, i sobre la teoria de la predicció; en fi, sobre teoria de sistemes. Per cert, em sembla que jo vaig ser un dels primers a usar aquesta expressió, “teoria de sistemes”, que avui és completament normal; va ser el 1954 que va sortir un article meu en una revista dels estudiants que es deia precisament així: *Teoria de sistemes*. En aquella època gairebé tot els meus amics eren del departament de matemàtiques i estadística. Aquestes matèries eren molt engrescadores, aquells anys. Avui, que la teoria de la probabilitat i l'estadística han canviat tant, és difícil de fer-se'n càrrec, però aleshores parlàvem embadalits de la teoria de la decisió i la teoria

dels jocs i tot de coses noves, i ens hi entusiasmàvem. També em vaig començar a interessar pels sistemes amb un nombre finit d'estats (allò que ara es coneix per automats finits o màquines seqüencials), que vaig explicar en un curs. Ah, sí! També recordo que aquells anys dirigia tesis doctorals i que el 1957 me'n va caure a les mans una sobre circuits de commutació en sistemes digitals, plantejada des del punt de vista de la lògica multivalent i de la teoria orgànica, que havia creat Von Neumann el 1952 en un article sobre lògica probabilística.

Tot i estar a Columbia, vaig passar una temporada a l'Institut d'Estudis Avançats de Princeton, el IAS, on havia treballat Einstein fins a la seva mort. Jo era l'únic enginyer entremig d'una munió de matemàtics i físics teòrics. De lògics hi recordo Gödel, Kleene... Amb Kleene vam lligar força; és una persona excel·lent i molt interessant. Amb Gödel, gens ni mica, no es barrejava mai amb ningú. En aquella època anar al IAS de Princeton era un privilegi i, per un observador i “creient” de la matemàtica com era jo, era fantàstic. El 1959 vaig canviar d'universitat. Vaig passar de Columbia (a Nova York) a Berkeley (a Califòrnia, vora San Francisco), però les meves classes continuaven essent sobretot de teoria de la informació, de màquines d'estats finits i de sistemes lineals. De tot això, en va resultar un llibre, que es va publicar el 1963 i es deia *Teoria de sistemes lineals: l'enfocament dels espais d'estats*; hi havia un estudi a base de sèries temporals de les xarxes que variaven amb el temps, i s'hi feia servir la transformada z, que és una ampliació dels mètodes clàssics al cas de variables discretes. Per aquesta època (1961-1962) em vaig començar a adonar que la matemàtica clàssica tenia un límit a l'hora de formalitzar els fets. Jo estava convençut que amb matemàtiques es podia fer de