

# Localització de les funcions mentals en el cervell.



Barcelona 2014

# Índex

1. Introducció.....	6
1.1. Objectiu i metodologia del treball.....	8
1.2. Estructura del treball.....	10
1.3. Dades formals del treball.....	11
2. El sistema nerviós.....	12
2.1. Organització del sistema nerviós.....	13
2.2. Sinapsis i neurotransmissors.....	14
2.3. Plasticitat Sinàptica.....	21
2.4. Teoria computacional de la ment.....	22
3. El cervell i l'estructuració de les funcions cognitives.....	25
3.1. Telencèfal.....	27
3.1.1. Lòbul Frontal.....	28
3.1.2. Lòbul Parietal.....	29
3.1.3. Lòbul Occipital.....	31
3.1.4. Lòbul temporal.....	33
3.2. Diencèfal.....	35
3.2.1. Tàlem.....	36
3.3. Tronc de l'encèfal.....	37
3.4. Cerebel.....	38
4. Estudi del cervell i de les funcions cognitives.....	39
4.1. Estudi estructural del cervell.....	40
4.1.1. Ressonància Magnètica Estructural.....	40
Estudi Pràctic: Ressonància Magnètica Estructural.....	43
• Disseny experimental 1.....	45
Comprovació experimental del dèficit en la funció de la memòria en pacients amb Parkinson's (respecte persones normals).	
• Disseny experimental 2.....	50
Verificació de la relació entre l'estructura de l'hipocamp i la funció de la memòria.	
• Disseny experimental 3.....	57
Estudi de la reducció del volum de l'hipocamp com a causa del pitjor rendiment dels pacients amb Parkinson's en les tasques de la memòria.	
• Disseny Experimental 4.....	62
Estudi de la relació d'estructures subcorticals de cerebel i amígdala a la funció de la memòria.	
• Disseny experimental 5.....	71
Detecció d'estructures corticals involucrades en la memòria.	
• Disseny experimental 6.....	81
Estructures corticals involucrades en la recognició facial (funció que forma part de la percepció visual).	
4.2. Estudi funcional del cervell.....	84
4.2.1. Neuroimatge. Ressonància Magnètica Funcional, PET i SPECT.....	84
4.2.2. Registre d'Activitat Cerebral - Electroencefalografia (EEG).....	88
Estudi Pràctic: Anàlisi d'activitat neuronal amb Electroencefalografia.....	91
• Investigació Pràctica 7.....	92

Observació d'activitat cerebral durant el repòs i durant les tasques de percepció visual. Separació d'aquesta activitat en diferents ritmes.	
• Investigació Pràctica 8.....	97
Variació de l'activitat cerebral en la realització de diferents tasques (percepció visual, càlcul mental i hiperventilació).	
• Investigació Pràctica 9.....	102
Anàlisi de l'activitat cerebral durant una tasca de moviment i durant una tasca d'imaginació d'un moviment. Comparació d'aquesta en les dues tasques.	
4.3. Estudi cognitiu – exploració neuropsicològica.....	122
Estudi Pràctic: Exploracions neuropsicològiques.....	123
4.3.1. Exploració cognitiva (neuropsicològica) d'un individu menor d'edat.....	124
4.3.2. Exploració cognitiva d'un pacient amb Parkinson's Disease, major d'edat	126
5. Conclusions.....	129
6. Annex.....	133
6.1. Importància de la informació del treball i problemes actuals de la neurociència.	134
6.1.1. Solucions futures a problemes actuals: .....	135
6.2. Entrevista amb un especialista en Psiquiatria.....	145
6.3. Entrevista amb una especialista en Psicologia Cognitiva.....	148
6.4. Prova T de diferència de mitjanes.....	151
7. Referències.....	155
8. Agraïments.....	166

Preàmbul. El 13 de Setembre del 1848, Phineas Gage, un jove capatàs de construcció de ferrocarrils de 25 anys d'edat, estava treballant en una via ferroviària a prop de Cavendish. La seva tasca consistia en perforar les roques amb dinamita obrint el camí a aquesta via.

Gage s'estava preparant per una altra explosió més, avorridament compactant la pólvora amb una barra de metall dins la roca, però mentre ho feia, una espurna originada per la fricció d'aquesta barra va provocar una explosió inesperada. Gage va caure a terra sent ràpidament envoltat pels seus col·legues que el miraven a la vegada amb sorpresa i amb horror.

La barra de metall que tenia fa poc li havia travessat el cap i jeia a uns 30 metres del lloc d'explosió. Però la víctima, Gage, que no tenia cap possibilitat de sobreviure, de seguida va aixecar-se de terra i va posar-se dempeus, com si res. I, tenint el cap completament travessat per la barra, va explicar perfectament el que li havia passat sense perdre la congruència, mentre anava cap els carruatges perquè el portin a un doctor.

Poc temps després, Gage va ser atès per Harlow, un doctor local, que va sorprendre's encara més en veure que un home, amb el seu cap completament perforat, podia recordar l'accident amb tots els detalls sense cap problema. Harlow va netejar les ferides de Gage i el primer de gener de l'any següent, Gage ja estava "recuperat", de manera que va retornar a la seva vida aparentment normal.

*Horrible Accident.*—As Phineas P. Gage, a foreman on the railroad in Cavendish, was yesterday engaged in tamping for a blast, the powder exploded, carrying an iron instrument through his head an inch and a fourth in circumference, and three feet and eight inches in length, which he was using at the time. —The iron entered on the side of his face, shattering the upper jaw, and passing back of the left eye, and out at the top of the head. The most singular circumstance connected with this melancholy affair is, that he was alive at two o'clock this afternoon, and in full possession of his reason, and free from pain —*Ludlow, Vt., Union.*



Esquerra - Notícia de l'Accident. Dreta - Gage amb la barra de metall després de l'accident.

Segons Harlow, Gage retenia la "possessió completa de la seva raó" després de l'accident. Però la seva esposa i altres persones properes a ell van fixar-se ràpidament que s'estava convertint en una altra persona.

Poc després, l'any 1868, Harlow, en un informe publicat en the Bulletin of the Massachusetts Medical Society, va documentar la seva transformació de la manera següent:

Els seus contractants, qui el consideraven com el capatàs més eficient i més capacitat abans del trauma, renunciaven a tornar-li el seu lloc pel canvi en la mentalitat tan pronunciat que ha patit.

L'equilibri entre les seves facultats intel·lectuals i els seus instints animals ha

estat destruït. S'ha fet irrespectuós i impetuós, rep plaer de dir les blasfèmies més grosseres (que no era el seu costum anteriorment), manifestant molt poca diferència pels seus companys, no fa cas dels consells de restricció quan aquests entren en conflicte amb els seus desitjos, és pertinaç algunes vegades però capriciós i indecís d'altres. Esta contínuament fent plans pel futur que immediatament són abandonats per altres que li semblen més interessants.

És un nen en la seva capacitat intel·lectual i els seus actes, tot i que té els instints d'un home. Abans de l'accident, tenia una ment molt equilibrada i era ben considerat entre aquells que el coneixien com un home perspicaç, intel·ligent en els negocis i persistent en l'execució dels seus plans d'operació. Respecte això, la seva ment havia canviat tan pronunciadament que els seus amics i coneguts han arribat a dir que ja "no és Gage".

Els informes de Harlow no van ser considerats creïbles per les autoritats científiques del moment. No obstant, passat un segle i mig, les tècniques de neuroimatge van demostrar que Gage definitivament havia tingut destruïdes unes regions del cervell concretes, i els símptomes que presentava eren ben reals – eren els símptomes típics d'un trauma d'aquestes regions.

El cas de Phineas Gage <sup>[121][122]</sup> va ser potser un dels més importants en la historia de la neurociència, ja que va proporcionar una pista important sobre el funcionament cerebral, i a més a més, l'estudi de Harlow va ser un dels primers que va proporcionar evidència que determinades zones del cervell participen en determinades funcions.

Avui en dia, són ben conegudes les parts del cervell que participen en els processos que Gage va tenir greument afectats després de l'accident, com la presa de decisions, la inhibició d'instints i la planificació... Però quines són aquestes parts, i quina relació hi ha entre elles i els processos anteriorment mencionats?

# 1. Introducció

El funcionament del cervell des d'èpoques antigues ha atret l'atenció de les persones. Ja dos mil anys abans de crist s'havien realitzat les operacions més primitives sobre aquest òrgan amb finalitat de reduir els mals de cap, tractar les malalties mentals i evitar les epilèpsies [31]. Sempre se li havia atorgat una gran importància pel paper amb què compleix, tot i que mai s'ha arribat a descobrir en totalitat que és allò que exactament fa al nostre organisme.

S'han fet nombrosos estudis al llarg de la història que han demostrat que el cervell ens és imprescindible, ja que controla el nostre comportament, el nostre pensament i la nostra consciència. És el responsable del fet que nosaltres siguem realment nosaltres, i també del fet que en la vida realitzem les accions que realitzem.

Aquesta idea – que nosaltres en realitat no fóssim res més que el nostre cervell - sempre m'havia despertat interès, però mai m'havia plantejat investigar més sobre ella. No va ser fins a arribar a conèixer la informació dels descobriments recents que s'han fet en el camp de la neurociència, que vaig decidir esbrinar més sobre aquesta estructura.

Que les neurones poden regenerar-se, que el cervell és modificable i que el funcionament de la ment pot ser desxifrat han sigut els descobriments que han despertat el meu interès per l'estudi del cervell i de la seva relació a les diferents funcions mentals.

La relació entre el cos i la ment ha sigut discutida durant una gran quantitat de temps per diversos filòsofs. Al segle XIX, es va fer la primera aproximació científica a aquest problema. Hughlings Jackson va ser la primera persona en defensar la localització de les funcions mentals al cervell des del punt de vista científic. Broca i Wernicke van ser els primers científics en detectar parts concretes del cervell que participaven en una funció mental (en la funció del llenguatge)[126].

Brodman va contribuir a la teoria localitzacionista en separar el cervell en 52 àrees diferents, que posteriorment van passar a agrupar-se en diferents lòbuls cerebrals (lòbul frontal, temporal, parietal i occipital, principalment). Aviat es va veure que moltes d'aquestes àrees participaven en funcions mentals determinades, de manera que les hipòtesis de Brodman, de Jackson i de molts altres neuròlegs de l'època sobre la localització de les funcions mentals al cervell van resultar ser certes.

Actualment, no obstant, la investigació que s'esta duent a terme sembla portar a la comunitat científica a la conclusió que no són tant les àrees del cervell les que participen en les funcions mentals (cognitives), sinó les xarxes formades per les diferents neurones - cèl·lules del cervell[125].

Això és el que a grans trets intento investigar al treball: la localització de les funcions mentals al cervell tenint en compte els últims avanços de la neurociència. I, per tant, em qüestiono també la certesa del criteri de localització clàssicament utilitzat (criteri de correspondència estricta entre determinades funcions mentals i determinades regions cerebrals).

Malgrat que el tema d'investigació que he escollit és molt complex i ambiciós, m'agrada, i jo, personalment, considero que la investigació sobre el tema pel què un té interès

aporta molt més fruit que no pas una investigació “rutinària”, quasi obligatòria de temes “proposats”. La investigació científica, en la meua opinió, ha de ser guiada per la curiositat que l'investigador té sobre el tema investigat, i no per una obligació ni per una rutina, com si fos un treball d'oficina de 9 a 5 o una tasca del col·legi que s'ha de fer per aprovar.

A més a més, al futur voldria fer dedicar-me a la recerca mèdica, i vaig pensar, doncs, que seria interessant fer un treball sobre un tema tan investigat actualment, imitant, almenys en alguns aspectes, a una recerca neurobiològica real, en comptes de seguir els patrons bàsics d'un treball d'investigació de batxillerat.

Ara bé, jo estic lluny de poder entendre tota la investigació de neurociència que s'esta duent a terme actualment, i encara més de poder participar d'una manera contribuent a aquesta investigació. Tot i així, considero que amb aquest treball he fet un primer pas per a apropar-me a l'objectiu que tinc de poder-ho fer algun dia.

I bé, malgrat que no puc afirmar encara res sobre la recerca que s'esta duent a terme en aquesta disciplina a nivell professional, considero que les conseqüències de descobrir el funcionament del cervell i de la ment en tota la seva complexitat tindran una importància extraordinària per la ciència i pel món en general.

Si el segle XX va ser l'època de la genètica molecular, el segle XXI, sense dubte, serà l'època de la neurociència.

## 1.1. Objectiu i metodologia del treball:

En el treball pretenc analitzar, utilitzant eines d'investigació “professional” a les que he pogut obtenir accés, com les diferents estructures cerebrals es troben vinculades a diferents funcions mentals. També intento, en la mesura en què és possible, explicar d'una manera simple i detallada els resultats de la meua recerca.

Degut a la complexitat del tema escollit, plantejar la metodologia correcta per a realitzar la investigació m'ha sigut relativament difícil. Tot i així, un cop he pogut establir els objectius que hauria de tenir aquesta recerca, vaig entendre que amb el equipament i les dades de les que disposava jo i el professorat, no podria realitzar-la.

D'aquesta manera, vaig decidir buscar diferents laboratoris, institucions i persones que puguin estar investigant temes semblants al meu, i que per tant em puguin proporcionar ajuda o material per la meua recerca, mitjançant l'Internet.

Després d'una tediosa cerca, vaig poder trobar un curs de neurociència al que afortunadament vaig aconseguir entrades i al que vaig poder assistir, però al parlar amb el professor que l'impartia, desgraciadament, no vaig poder obtenir accés a cap dada ni a cap material que m'ajudi amb el treball.

Poc després, vaig rebre resposta a un dels correus que vaig enviar a diferents investigadors de neurociència. La resposta era d'uns estudiants del laboratori SPB de la

Universitat de Pompeu Fabra, on vaig poder anar varis cops per observar com realitzaven estudis d'electroencefalografia. Després d'un par de visites, però, han acabat la seva col·laboració amb el meu treball, i d'ells tampoc vaig poder obtenir cap dada ni material útil.

Uns mesos després, però, quan ja pensava replantejar el treball per la falta de dades, vaig rebre una resposta al email que vaig enviar del Grup de Neuropsicologia de la Universitat de Barcelona, i tot seguit vaig rebre una altra resposta de la Universitat de Barcelona, aquest cop de la Unitat d'estudi d'Esquizofrènia Clínica i, finalment, una tercera, del laboratori de BRAINLAB, pertanyent al grup de Neurociència de la Cognició, també de la UB.

Al BRAINLAB vaig poder aprendre molta informació sobre l'estudi amb electroencefalograma però no vaig obtenir cap dada tampoc perquè per aquell moment les dades que recollien les utilitzava ja una altra investigadora per fer el seu propi treball.

En la Unitat d'estudi d'Esquizofrènia Clínica vaig tenir una sèrie d'entrevistes amb els experts en la matèria, vaig aprendre conceptes bàsics sobre la ressonància magnètica i altres tècniques d'anàlisi del cervell, tant estructural com funcional, així com sobre les funcions cognitives i la seva exploració. Degut a que en el moment en què vaig estar en el seus laboratoris, el personal d'aquests estava molt ocupat, tampoc vaig poder veure la metodologia que ells feien servir per analitzar les dades, ni tampoc vaig rebre cap dada, per suposat.

Quan realment vaig passar de fer una "adquisició de coneixements" a fer una investigació ben rigorosa científicament va ser després d'una sèrie de visites al Departament de Neuropsicologia, on per el moment que vaig estar allí investigaven les bases neuroanatòmiques i neurofuncionals dels trastorns cognitius de la malaltia de Parkinson's.

Llavors ja era estiu i com ja no estaven tant ocupats com durant l'any m'han invitat a fer una sèrie de pràctiques allà. Amb l'ajuda dels membres d'aquell grup, als quals estic molt agraït, vaig poder observar com és feia la recollida de dades tant sobre l'estructura del cervell com sobre les funcions cognitives, vaig aprendre a analitzar-les (amb la seva orientació i ajuda) i fins i tot vaig poder analitzar-les jo mateix, utilitzant les eines que ells em van proporcionar (fet que m'ha permès fer una gran part del marc pràctic del treball).

Per l'altre banda, abans de l'estiu, la meva tutora va trobar que en el Parc Científic de la Universitat de Barcelona hi existia un projecte, "Recerca a Secundària", destinat a ajudar als alumnes de Batxillerat que facin el seu treball de recerca d'una temàtica científica. Amb la ajuda de la meva tutora hi vaig enviar una sol·licitud. Després d'un llarg temps d'espera, a l'estiu vaig rebre una notícia sorprenent i molt agradable: vaig ser un dels pocs afortunats a qui li van acceptar a "treballar" al Parc. En aquest Parc vaig poder recollir dades de primera mà treballant amb un aparell d'EEG i analitzar-les, sempre sent orientat i ajudat pel tutor que em van assignar allà. És gràcies a aquesta estada en el Parc Científic que vaig poder completar marc pràctic del meu treball, de manera que estic molt agraït també al meu tutor d'aquest Parc i als organitzadors del projecte en general.

Resumint, doncs, la informació d'aquest treball ha sigut compilada a partir de les fonts següents:

- Estudi d'individus amb Ressonància Magnètica Estructural (individus amb malaltia de Parkinson i individus sense patologia)
- Estudi d'individus sense patologies amb EEG
- Participació en exploracions cognitives (neuropsicològiques) realitzades a individus normals i a individus amb patologies (neurodegeneratives) i registre del rendiment dels subjectes
- Observació directa del procés d'adquisició de imatges encefàliques amb Ressonància Magnètica Funcional i de l'estudi d'individus amb aquesta tecnologia
- Recerca Bibliogràfica
- 

## 1.2. Estructura del treball:

El cos treball es divideix en 3 parts: recerca sobre el sistema nerviós (Capítol 2), recerca sobre el cervell i el seu estudi (Capítols 3 i 4), i el marc purament "pràctic", consistent de les 9 investigacions que he pogut realitzar amb ressonància magnètica i electroencefalograma, així com les 2 exploracions neuropsicològiques que he pogut monitoritzar.

En la primera part s'explica el funcionament de les neurones, cèl·lules constituents del cervell, els mecanismes pels quals es relacionen i com participen en les diferents funcions mentals. Es resumeixen els resultats més significatius d'estudis que s'han fet en aquest àmbit i també es presenta una teoria sobre la possible relació que hi pot haver entre el cervell i la ment. Aquesta part, tot i ser evitable, la considero imprescindible per comprendre correctament la investigació duta a terme posteriorment en el treball.

En la segona part són descrites les estructures de l'encèfal (cervell) més importants en relació a les funcions mentals, són resumits els resultats dels estudis més significatius que s'han fet sobre aquestes estructures, i és explicada, també, la relació que hi ha entre aquestes estructures i les diferents funcions mentals.

Tot seguit, es presenta la informació dels diferents mètodes d'estudi del cervell que he pogut recopilar a partir d'observacions realitzades en els diferents laboratoris en què he estat, a partir d'entrevistes amb diferents especialistes que he tingut, i a partir dels llibres que aquests especialistes m'han recomanat llegir.

Cal mencionar que la explicació del segon apartat aparenta ser molt més clara i molt més fàcil de relacionar al tema general del treball que no pas la explicació del primer - la raó d'aquest contrast és que sobre els mecanismes de coordinació de les funcions mentals pel sistema nerviós, així com sobre la relació cervell-ment, no hi ha gaire informació disponible.

Actualment, els mecanismes de coordinació de les funcions mentals s'estan investigant activament, però molta informació que ha aparegut com a resultat d'aquestes investigacions o bé és privada, o bé encara no s'ha pogut comprovar que sigui

completament certa. Per l'altre banda, sobre la localització de les funcions mentals en el cervell hi ha disponible una gran quantitat de informació pública i verificada.

Finalment, en la tercera part, la part pròpiament pràctica, descriu la realització d'una sèrie d'investigacions que he pogut fer, així com les conclusions que he pogut extreure d'aquestes sobre la relació que hi ha entre les diferents estructures cerebrals i les diferents funcions mentals. Aquestes investigacions poden classificar-se, a grosso modo, de la següent manera:

- Investigacions 1-5: Estudi de la memòria i de les regions cerebrals vinculades a ella.
- Investigació 6: Estudi de la percepció visual i de les regions associades a ella.
- Investigacions 7 i 8: Estudis bàsics amb aparell d'EEG.
- Investigació 9: Estudi d'una funció executiva (imaginació) i una funció de control motor.
- Exploracions Neuropsicològiques 1 i 2: Descripció d'estudis d'algunes funcions mentals (cognitives) en els que he estat present i que he pogut documentar.

També cal mencionar que l'annex inclou unes entrevistes que he tingut amb especialistes en els camps de psiquiatria i psicologia cognitiva, però que no he pogut incloure en cap de les parts anteriors. Així mateix inclou una petita ampliació del treball: perquè és important la informació que aquest presenta (si és estudiada amb més profunditat) i quins problemes existeixen actualment en l'estudi del cervell i de les funcions mentals. A més a més, inclou l'explicació del fonament de les proves estadístiques de diferència que són utilitzades en moltes de les investigacions presentades en aquest treball.

Finalment, considero que és necessari constatar que pel límit del contingut que pot tenir el treball, així com per les limitacions de recursos, només he investigat unes determinades funcions mentals i unes regions cerebrals concretes. No obstant, aquestes investigacions, juntament amb la recerca bibliogràfica realitzada en la part teòrica del treball, considero que són suficients per verificar o rebutjar les hipòtesis inicialment plantejades (descrites a continuació) i arribar a l'objectiu establert.

### 1.3. Dades formals del treball:

Problema a investigar: És possible que cada funció mental estigui enllaçada a una regió del cervell determinada?

Objectiu: Observar la relació existent entre determinades funcions mentals i diferents regions del cervell mitjançant investigacions de neuroimatge i electroencefalograma.

Hipòtesis:

1. Potser cada funció mental és controlada per una sola regió cerebral.
2. Potser cada regió cerebral participa en el control d'una sola funció mental.

## 2. El sistema nerviós

Per començar, m'agradaria concretar quines són les funcions mentals, cosa que considero imprescindible fer per facilitar la comprensió de la informació que ve a continuació.

El terme funcions mentals al llarg del treball serà intercanviable amb el terme de funcions cognitives. Aquestes últimes són, segons la definició clàssica, la percepció, l'atenció, el llenguatge, la memòria i el pensament <sup>[34]</sup>. De fet, en l'actualitat, l'APA <sup>[35]</sup> defineix els processos cognitius com "Processos mentals (superiors), com la percepció, la memòria, el llenguatge, la resolució de problemes i el pensament abstracte". Aquesta definició té el seu origen en la disciplina de la Psicologia Cognitiva, la existència de la qual data ja més de quatre dècades (Neisser, U, Cognitive Psychology, 1967)<sup>[90]</sup>.

Jo en aquest treball em centraré, doncs, en l'explicació del funcionament i estructuració de les funcions cognitives principals: el llenguatge, la memòria, la percepció i les funcions executives (entre les quals estan els diferents tipus d'atenció, planificació, resolució de problemes i pensament abstracte). Cal mencionar que també inclouré en la categoria de funcions mentals la funció del control motor pel fort lligam que té aquesta amb les funcions de percepció, planificació, processament i integració d'informació <sup>[123, 124]</sup>.

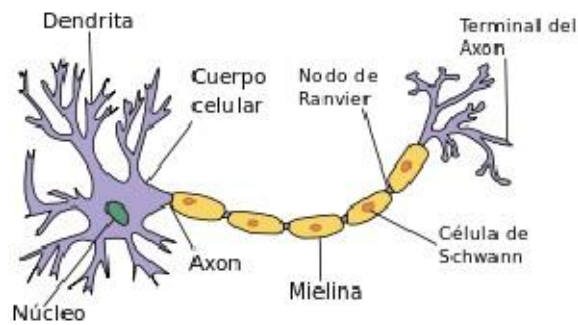
No obstant, evitaré la desviació del tema a les funcions emocionals i socials, que també són coordinades i estructurades pel cervell, però que no podré descriure pel límit de contingut que té el treball.

Les funcions cognitives s'estructuren en diferents parts anatòmiques del cervell i es coordinen mitjançant el sistema nerviós, l'organització i els mecanismes del qual estan descrits a continuació:

## 2.1. Organització del sistema nerviós

El cervell, com qualsevol altre òrgan, està format per teixits, que al seu torn són conjunts de cèl·lules amb una estructura i funció determinades. El teixit més abundant del cervell és el teixit nerviós, format per cèl·lules que reben el nom de neurones. Des del punt de vista estructural, les neurones són cèl·lules del teixit nerviós formades, en la seva forma més bàsica, per un cos cel·lular, un axó, i unes dendrites.

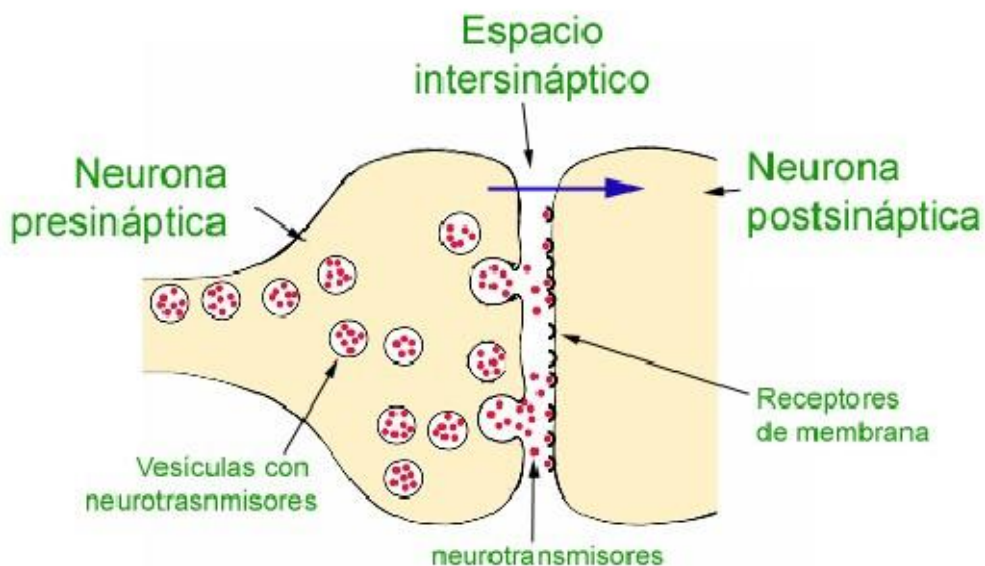
Al cos cel·lular hi ha el nucli i el citoplasma de la cèl·lula. Del cos creixen dos tipus de prolongacions: les dendrites, amb ramificacions curtes, i l'axó, més llarg que les dendrites però també acabat en ramificacions, les quals entren en contacte amb un altre cos neuronal o amb prolongacions dendrítiques d'una altra neurona. Tot i així, els diferents tipus de neurones del teixit nerviós poden presentar variacions d'aquesta estructura (en el nostre cos existeixen més de 200 tipus de neurones diferents, i cadascun d'aquests tipus presenta una forma cel·lular única).



Doc. 1. Representació esquemàtica d'una cèl·lula nerviosa (neurona) en la seva forma més elemental (Font: Wikipedia)

## 2.2. Sinapsis i neurotransmissors

Les neurones no es contacten entre si físicament, si no que transmeten les seves senyals l'una a l'altre mitjançant substàncies químiques, neurotransmissors, abocades en l'espai que existeix entre l'axó de la neurona "emissora" - sinàptica, i dendrites o soma (cos) de la neurona receptora - postsinàptica. Aquest tipus de contacte entre neurones s'anomena sinapsis.



Doc. 2. Esquema d'una transmissió sinàptica (Font : Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, de la Universidad Nacional de Córdoba)

Hi han, però, sovint, modificacions d'aquest contacte. La neuromodulació, per exemple, consisteix en la secreció de més d'un neurotransmissor per una neurona per a regular un conjunt de neurones que es troben al voltant seu.

Els neurotransmissors tenen una gran influència en la coordinació de les funcions cognitives, ja que formen el mecanisme de transmissió de senyal a través del teixit nerviós, a més de constituir un mecanisme d'activació i desactivació de neurones i de conjunts d'aquestes, i, per tant, a nivell general, de àrees concretes del cervell. Determinats receptors situats en la membrana plasmàtica de la neurona postsinàptica, al

rebre un neurotransmissor fan que aquesta neurona tingui més probabilitat d'excitar-se, d'activar-se – de produir una descarrega elèctrica a través del seu axó que en arribar al final d'aquest, al seu torn, estimulara la secreció de neurotransmissors per aquesta neurona - que ara actuara com presinàptica. Hi han altres receptors que al rebre un neurotransmissor, però, al revés, redueixen la probabilitat que té una neurona d'excitar-se – redueixen la probabilitat de que s'activi. Aquest mecanisme és el que permet modular la transmissió d'una determinada senyal d'una neurona a una altra o a unes altres.

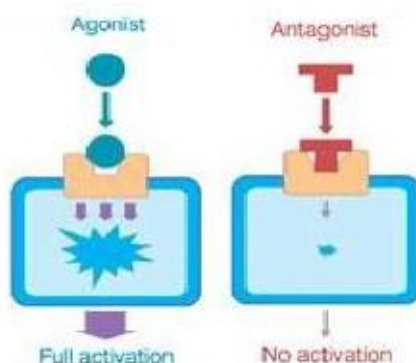
A més a més, com és veurà a continuació, nombrosos estudis han demostrat que una concentració anòmala d'aquestes neurotransmissors en una part del cervell pot produir alteracions significatives en el funcionament cognitiu d'una persona. Els neurotransmissors, doncs, a gran escala, constitueixen la base de la coordinació de les funcions cognitives.

En total s'han descobert més de 60 neurotransmissors diferents. Aquests al seu torn s'han classificat en diferents sistemes (Sistema Dopaminèrgic, Colinèrgic, Serotoninèrgic, ...), explicats a continuació.

Abans de descriure'ls, però, considero que és imprescindible definir dos conceptes : el concepte de substàncies agonistes i antagonistes, ja que aquests conceptes s'utilitzen en molts dels estudis recapitulats a continuació.

Les substàncies agonistes són aquelles que tenen una acció similar a un neurotransmissor, i, per tant, actuen estimulants les neurones que utilitzen aquest particular neurotransmissor per realitzar la sínapsis. Les substàncies que són semblants als neurotransmissors i que s'introdueixen en els receptors situats en la membrana de la neurona postsinàptica però que no provoquen cap acció en la neurona són les substàncies antagonistes. És a dir, aquestes substàncies no estimulen a les neurones en qüestió, i a més també eviten que els neurotransmissors originals que utilitzen aquestes neurones per la sinapsis ho fagin.

Tornant a la descripció dels neurotransmissors, un important sistema de neurotransmissors per a la coordinació de les funcions cognitives és el sistema colinèrgic, el neurotransmissor principal del qual és la Acetilcolina. Aquest neurotransmissor, segons determinats estudis, té un paper clau en la intensificació de les percepcions sensorials quan ens despertem [5] i en el sosteniment d'atenció en els mamífers [6] com també ho demostren els estudis amb neuroimatge funcional [11]. Altres estudis demostren que determinats receptors d'acetilcolina (receptors muscarínics) poden tenir un paper en la memòria [7-10], i que la injecció d'acetilcolina o d'agonistes colinèrgics com la nicotina millora la retenció d'aquesta, mentre que la substància anticolinèrgica escopolamina la empitjora [15]. També hi han hagut estudis que demostren la extensa participació de la transmissió colinèrgica en les tasques d'aprenentatge [15]



Doc. 3. Esquema de l'actuació de substàncies agonistes i antagonistes. (Font: Antranik.Org modificada per el treball)

[97] - Imatge

Estudis [12,13] han demostrat una relació entre les neurones colinèrgiques properes al nucli estriat del cervell (basal forebrain) i l'empitjorament en el treball cognitiu amb l'edat, i una extensa literatura ha demostrat un deteriorament en certs aspectes de la memòria i l'aprenentatge amb l'edat relacionat amb l'acetilcolina [14]. D'aquesta manera, la acetilcolina a més d'estar implicada en les funcions d'atenció, percepció, aprenentatge i memòria, també podria causar el deteriorament cognitiu acompanyat a l'envelliment per reduir-se la seva concentració en el cervell.

Apart del sistema colinèrgic, altres sistemes de neurotransmissors intervenen en els processos cognitius. El sistema histaminèrgic, per exemple, pot interactuar amb el sistema colinèrgic en la mateixa retenció de la memòria. Una serie d'estudis [15] demostren que els antagonistes de la histamina potenciaven, mentre que la histamina reduïa la resposta induïda per l'acetilcolina o la nicotina, i, per tant, que la histamina reduïa la retenció de la memòria. També s'ha pogut observar que l'antagonista d'un receptor determinat d'histamina, cimetina, incrementava la memòria [15]. Alguns estudis també han suggerit que la histamina pot ser el neurotransmissor responsable de l'eliminació de les memòries i de l'oblidament dels conceptes apresos [16].

L'Àcid Gamma Amino Butíric (Gamma Amino Butíric Acid, GABA) és el principal neurotransmissor d'inhibició en el cervell. Nombrosos estudis demostren que el sistema GABAèrgic també participa d'una manera activa en la cognició. McCabe et al. [17] han proposat que la plasticitat sinàptica (mecanisme descrit en l'apartat 2.3. del treball) de les neurones que utilitzen el neurotransmissor GABA esta involucrada en els mecanismes de l'aprenentatge i la memòria. La activació dels receptors GABA pot induir un deteriorament en la capacitat de retenció de la memòria, i la injecció de substàncies GABAèrgiques en animals després d'un entrenament (d'aprenentatge) redueix la [18]capacitat de retindre els coneixement apresos. La

interacció entre el sistema

GABAèrgic i colinèrgic ha sigut mostrada per múltiples investigadors [15, 19]. En una estructura cerebral que rep el nom d'amígdala, els receptors colinèrgics (muscarinics) milloren i els receptors de GABA inhibeixen la consolidació de la memòria [15]. A més, l'estructura anomenada hipocamp (p.34), una regió del cervell model per l'estudi dels processos de memòria i aprenentatge, presenta moltes sinapsis entre neurones que estan sota el control d'inhibició per el sistema GABAèrgic [15].

La serotonina està involucrada en una ampla varietat de funcions fisiològiques incloent la son, l'apetit, la percepció del dolor, l'activitat sexual, i el control de la memòria i el humor [20]. La interacció de la serotonina amb el sistema colinèrgic ha sigut suggerida com el mecanisme de la coordinació dels processos de l'aprenentatge i memòria [24]. Els estudis neuroclínic han demostrat que hi ha una important reducció de neurotransmissors tant colinèrgics com serotoninèrgics en el cervell dels pacients d'Alzheimer [21, 22], de manera que l'absència d'aquests neurotransmissors provoca un dèficit en el rendiment cognitiu, tot i que per l'altra banda, una secreció excessiva de serotonina també porta a un dèficit cognitiu mitjançant el deteriorament de la memòria (com ha pogut ser demostrat en animals de laboratori) [23].

No és pot menysprear tampoc la funció que té la dopamina en el cervell. Aquest neurotransmissor també ha sigut suggerit com el potencial substrat per la plasticitat sinàptica (mecanisme de "canvi" del cervell, veure apartat 2.3.) i els mecanismes de la memòria [15]. A més, la manipulació farmacològica directa de la activitat dopamínica per l'administració de substàncies agonistes a dopamina (que provoquen la mateixa acció que la dopamina) proporciona evidència que la dopamina té un paper tant en la memòria com en l'aprenentatge [15]. Altres estudis han demostrat que la activació de determinats receptors de dopamina (D1, D2) en l'hipocamp millora l'adquisició i la retenció de la memòria de treball en diferents tasques en animals de laboratori. [25, 26, 27, 28]

La alteració de les concentracions de dopamina en diferents parts del cervell sembla constituir, a més a més, la base per als dèficits cognitius presents en persones amb esquizofrènia. En aquestes persones hi ha una concentració de dopamina deficitària en la via mesocortical. La via mesocortical és un camí format per axons de neurones envoltades per mielina (també conegudes amb el nom de matèria blanca) que secreten dopamina. Aquestes neurones uneixen les parts de VTA del cervell (zona de neurones prop la part superior del tronc del cervell, mesencèfal (p. 37)), amb el còrtex cerebral, particularment amb els lòbuls frontals (p. 28). Aquest fet, juntament amb canvis fisiològics en aquesta zona, és teoritzat ser en gran part responsable dels símptomes "negatius" que tenen aquests pacients, entre els quals està l'alteració de les funcions cognitives tals com les funcions executives, particularment la capacitat de planificació i l'empobriment d'expressió (alògia), així com l'alteració de funcions socials – pèrdua del desig de formar relacions– i emocionals – pèrdua de la capacitat per sentir plaer (anhedonia), pèrdua de motivació (avolició).

A més, aquestes persones presenten un excés d'aquest neurotransmissor en la via mesolímbica, que també és un camí de neurones que segreguen dopamina. En aquest cas aquest camí també comença en el VTA però és connecta al sistema límbic – responsable de la regulació de la motivació, les emocions i la conducta, entre altres coses – mitjançant el nucli accumbens, l'hipocamp i l'amígdala (p.34). Aquest excés és creu ser el responsable dels símptomes positius d'aquests pacients, tals i com les al·lucinacions que experimenten, deguts en certa part a la agudització de la funció cognitiva de la percepció provocada per aquest excés de dopamina. (Veure Entrevista amb una especialista en Psicologia Cognitiva i Entrevista amb un especialista en

psiquiatria, annex)

Finalment, també cal mencionar el paper que té el glutamat en la coordinació de les funcions cognitives. glutamat és el neurotransmissor excitador dominant en el cervell mamífer [15]. Els receptors d'aquest neurotransmissor s'han observat estar involucrats en patologies com trastorns dissociatius, esquizofrènia i varies altres formes de demència [15]. Així mateix, els receptors metabotròpics del Glutamat estan críticament implicats en la plasticitat sinàptica i semblen tenir un paper clau en alguns processos d'aprenentatge i memòria [15]. Un altre tipus de receptors de glutamat, NMDA, també semblen participar-hi en aquests processos. Substàncies que bloquegen aquests receptors dificulten l'adquisició i la retenció de informació en varies tasques cognitives, com l'aprenentatge espacial o visual, fet que suggereix la involucració d'aquests receptors de glutamat en la plasticitat sinàptica del sistema nerviós central [15]. En altres estudis amb animals de laboratori, els antagonistes de NMDA també havien deteriorat la memòria de referència i de treball en animals que no han sigut pre-entrenats per realitzar les tasques experimentals abans del tractament amb aquestes substàncies, o que han sigut pre-entrenats però que és trobaven en un ambient nou [15]. Contràriament, els animals que és trobaven pre-entrenats i en un ambient familiar, no han tingut cap reducció de la seva capacitat de memòria referencial ni de treball. Això pot indicar que els receptors NMDA poden estar també involucrats en la codificació de les representacions espacials, tot i que aquesta funció depèn de l'experiència del subjecte i dels factors contextuals.

A partir d'aquests estudis, és podria identificar cada neurotransmissor amb les funcions cognitives en la coordinació de les quals aquest participa. Aquestes funcions i els neurotransmissors respectius és troben resumits en la taula a continuació:

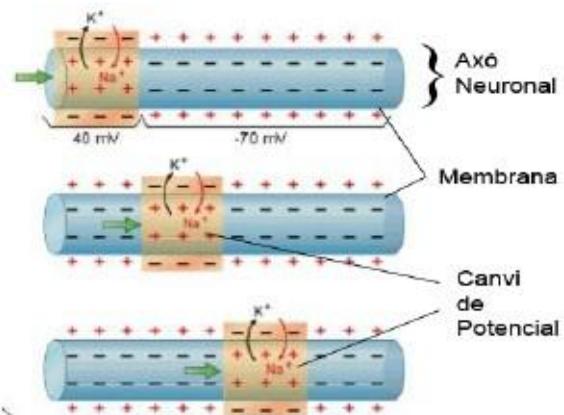
Sistema Neurotransmissors Neurotransmissor	de /	Activa / Potencia	Inhibeix / Deteriora
Sistema colinèrgic Acetilcolina	/	Intensifica percepcions sensorials en estat despert. Potencia el sosteniment de l'atenció. Té un paper important en la memòria Té un paper en l'aprenentatge	Pot ser que el deteriorament cognitiu associat amb l'envelliment sigui provocat per la reducció de la concentració d'aquest neurotransmissor en el cervell.
Sistema histaminèrgic Histamina	/	Participa en el procés de l'eliminació de memòries dels conceptes apresos	Deteriora la retenció de la memòria
Sistema GABAèrgic / Àcid Gamma Amino Butíric			Redueix la retenció de la memòria i de conceptes apresos Inhibeix la formació de noves memòries

		l'amígdala Inhibeix sinapsis participants en els processos d'aprenentatge i de la memòria.
Sistema Serotoninèrgic Serotonina	/ Participa en el control de la memòria Interactua amb el sistema colinèrgic en la coordinació de l'aprenentatge i la memòria	Un excés d'aquest neurotransmissor provoca deteriorament de la memòria. Un dèficit seu provoca deteriorament del rendiment cognitiu.
Sistema Dopaminèrgic Dopamina	/ Participa en la adquisició i la retenció de memòria de treball Participa en funcions executives com la planificació Té un paper important en la memòria i l'aprenentatge en general	
Sistema Glutamatèrgic Glutamat	/ El seus receptors de tipus metabotròpic participen en l'aprenentatge i la memòria. Els seus receptors de tipus NMDA participen en l'aprenentatge visual i espacial Aquests receptors també participen en la memòria referencial i de treball i en la codificació espacial en determinades condicions.	

Basant-se en aquestes dades, és pot veure la importància que tenen els neurotransmissors no solament com a substàncies de comunicació en el nostre cervell, sinó també com a coordinadors de les funcions cognitives. El fet que l'alteració de la concentració d'aquests, o la manipulació dels seus receptors amb substàncies agonistes o antagonistes produeix alteracions cognitives significatives solament reforça la noció que la neurotransmissió té un paper clau en els processos cognitius.

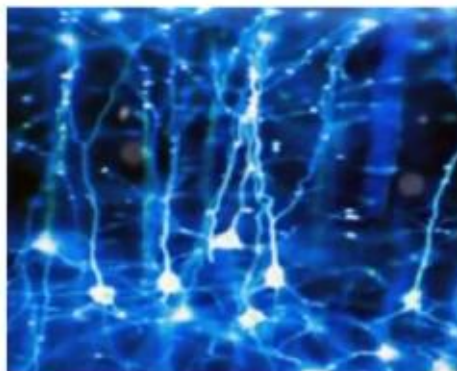
Ara bé, per l'altre banda tampoc és pot ignorar el mecanisme que regeix la transmissió d'una senyal a través d'una neurona. Aquest mecanisme no és gens menys complexe que aquell present durant la comunicació entre dues o més neurones (sinapsis). Però

com aquest mecanisme no participa directament en les funcions cognitives i no han hagut estudis conclusius que permetin descriure a fons el seu funcionament (Veure Entrevista amb una especialista en Psicologia Cognitiva, annex), s'ometrà la seva descripció. Per tal d'explicar-ho d'una manera simplificada, és considerara que consisteix simplement d'una descarrega elèctrica que és propaga per l'axó de la cèl·lula ne rviosa com si aquest fos un cable, i que ho fa a través de canvis de potencial entre la membrana plasmàtica d'aquesta cèl·lula i l'exterior d'ella.



Doc. 4. Esquerra - Representació idealitzada de les senyals elèctriques transcurrent per els axons de diferents neurones. Dreta – Esquematització de la transmissió d'una senyal elèctrica per un axó mitjançant canvis de potencial de la membrana. (Fonts: ScienceDaily, IES Pedro Jimenez Montoya – Imatge modificada per el treball) [68]

Les neurones estan continuament posats en contacte unes amb altres, inhibint o intensificant les seves senyals mitjançant la sinapsis (i variants d'aquesta, com la neuromodulació) descrites anteriorment. Aquest fenomen s'anomena organització didàctica (El terme didàctica s'utilitza perquè aquest tipus de contacte entre les neurones és unidireccional – una neurona pot transmetre una senyal a una altra, o bé a unes altres, però aquestes no poden utilitzar el mateix camí per retornar la seva resposta a aquesta neurona emissora - pre-sinàptica). Una sola neurona pot posseir entre 10.000 i 15.000 connexions amb altres neurones i/o cèl·lules glials (cèl·lules que nodreixen i sostenen a les neurones). Si tot el cervell té 100.000 milions de neurones de mitjana, la mitjana de sinapsis existent en un cervell humà forma un nombre que no té significat en l'escala humana. [29]



Doc 5. Imatge de potencials elèctrics generats per diferents neurones interconnectats entre sí. ( Font: PowerWatch.org.uk <sup>[98]</sup>)

## 2.3. Plasticitat Sinàptica

Les neurones, doncs, mai funcionen en isolació. S'organitzen en circuits o xarxes que processen un tipus d'informació determinada i generen una activitat potent. Aquestes xarxes són molt sensibles als estímuls i estan en un canvi constant, fet responsable de la capacitat del nostre cervell d'aprendre nous conceptes i comportaments, així com modificar els ja existents. Aquest fenomen – d'aprendre i modificar comportaments i conceptes mitjançant canvis en xarxes neuronals – rep el nom de plasticitat neuronal o sinàptica: un conjunt de mecanismes, i alhora una capacitat per la qual el cervell és capaç de canviar a través de l'experiència. És el conjunt de mecanismes responsable de la diversitat en l'organització dels cervells dels diferents individus. El seu descobriment ha permès demostrar que el cervell és un sistema dinàmic, en constant reconfiguració – que, tal i com molts altres teixits del nostre organisme, posseeix plasticitat <sup>[30]</sup> <sup>[32]</sup>. Consisteix en el procés d'allargament d'axons de les neurones, que creixen per tal de formar noves connexions amb altres cèl·lules nervioses - creant nous camins neuronals per realitzar una determinada funció -, o per tal de re-connectar les connexions entre neurones que han sigut danyades o tallades <sup>[33]</sup>. També en funcions que és basen en la interacció d'unes grans xarxes de neurones – siguin cognitives o conductuals -, la plasticitat sinàptica implica el procés de la formació de noves connexions entre aquestes neurones, i per tant, nous camins neuronals.

Una manera interessant de descriure aquest mecanisme és la de Paul Bach-y-Rita, considerat un dels pares de la plasticitat sinàptica <sup>[70]</sup>. Aquest neurocientífic va observar i descriure, un interessant fenomen: En treballar amb un pacient l'aparell vestibular del qual estava danyat, va desenvolupar Brainport <sup>[71]</sup>, una màquina que “reemplaça el seu aparell vestibular i enviarà senyals de equilibri al seu cervell de la seva llengua.” <sup>[24]</sup>. Després d'haver utilitzat aquesta màquina durant un cert temps, el pacient ja no trobava pas necessari el seu ús, ja que va tornar a guanyar l'habilitat de funcionar normalment sense la màquina <sup>[72]</sup>.

La plasticitat neuronal és la major explicació d'aquest fenomen. Com el seu sistema vestibular estava “desorganitzat” i enviava senyals més al atzar que coherents, el aparell va trobar nous camins neuronals, evitant els camins danyats o bloquejats, ajudant a reforçar els senyals que estaven sent enviats al cervell per els teixits que no s'havien deteriorat. Bach-y-Rita va explicar aquesta plasticitat afirmant el següent: “Si estas

conduint d'aquí a Milwaukee i el pont principal se'n va, el primer cop que et trobes en aquesta situació, estas paralytat. Després, prens els camins vells secundaris a través del pobles. Després utilitzes aquests camins més; trobes camins cada cop més curts per arribar on vols, i arribes allí més ràpidament. [Així mateix], els camins neuronals "secundaris" estan "desemascarats" o exposats i reforçats quan s'utilitzen. El procés de "desemascaració" és creu ser un de les principals maneres en que el cervell plàstic és reorganitza a si mateix" [24].

Ara bé, el fenomen de plasticitat cerebral no només és manifesta durant la destrucció de camins neuronals ja existents, si no que esta sent utilitzat contínuament per el cervell per tal de reorganitzar-se amb cada nova experiència que s'aprèn, i cada nova memòria que és forma. L'ús de determinades funcions cognitives produeix, doncs, el creixement dels axons neuronals, i determina la direcció d'aquest creixement. Mitjançant la replicació d'aquest fenomen en milers de neurones, les xarxes neuronals evolucionen la seva estructura contínuament per tal de que aquesta sigui capaç de produir la realització una funció concreta, ja sigui cognitiva o conductual, i fer-ho de la manera més eficaç. I, a través de l'ús repetitiu d'aquesta funció, aquesta xarxa neuronal passa a tenir una estructura estable (que no canvia fàcilment). Aquest és el funcionament de la plasticitat sinàptica.

## 2.4. Teoria computacional de la ment

Ara bé, la organització del sistema nerviós a nivell biològic és relativament fàcil de comprendre, doncs és pot estudiar científicament i es regeix per unes lleis ben definides. La dificultat és troba en enllaçar aquesta estructuració física amb les funcions mentals: avui en dia hi ha molt poca recerca feta en aquesta direcció, i aquest "enllaç", en gran part, és desconeix. Tot i així, nombrosos especialistes en el camp han intentat postular diverses teories, una de les quals intentaré explicar a continuació. Cal mencionar que aquesta, però, no deixa de ser una teoria i que per tant pot ser refutada en qualsevol moment. I, aquest fet, en combinació amb la escassetat de informació sobre aquest tema, fan que la explicació que dona aquesta teoria sigui "de baixa qualitat" des del punt de vista científic.

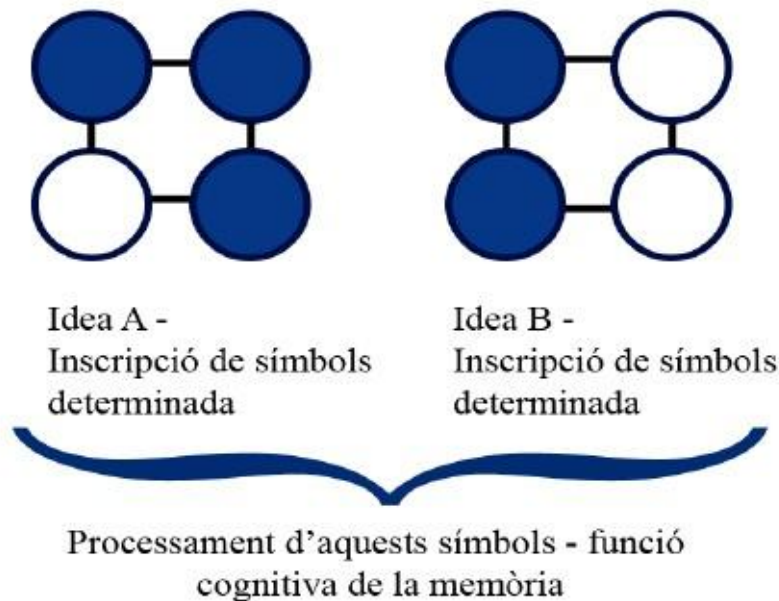
Aquesta teoria – una de les que estan actualment vigent, i en la que em basaré al llarg del treball, és la teoria computacional de la ment<sup>[1]</sup>, proposada i desenvolupada per Hilary Putnam i Jerry Fodor<sup>[1][2]</sup>, dos científics cognitius, i popularitzada en la actualitat per Steve Pinker, psicòleg experimental i autor de l'obra "Com funciona la ment" i per l'ús que s'ha fet d'ella en la disciplina de psicologia cognitiva. I, malgrat el funcionament de la ment ser molt més complex que el explicat per aquesta teoria, aquesta tanmateix permet explicar el funcionament de la nostra ment en una manera molt simplificada i, a més, descriu d'una manera explícita la relació entre els estats mentals i el cervell.

El funcionament de les neurones, i, consecutivament, dels conjunts d'aquestes, segons la teoria computacional de la ment, té una gran similitud amb els processos funcionals de les màquines informàtiques<sup>[4]</sup>. Un ordinador és divideix en diferents parts, com la torre o el monitor, per exemple. Aquestes parts és separen en components més petits: processador, memòria, que al seu torn és separen en altres de més petits, i així

consecutivament, fins a arribar al nivell funcional més bàsic – el nivell de transistors o xips. Aquests transistors tenen un estat. L'estat 1, o activat, o 0 – desactivat.

De la mateixa manera actua una neurona (simplificant-ne els detalls tècnics). Pot estar o bé activada, o bé desactivada, i forma el “xip” del nostre cervell. L'activació o desactivació de més d'una neurona al seu torn crea un determinat estat en un conjunt de neurones, aquests conjunts, al activar-se o desactivar-se, creen un determinat estat en una certa zona del cervell, i aquestes zones, mitjançant la interacció entre elles, creen un estat en tot l'òrgan. Aquest “estat” és el que nosaltres produïm per a nosaltres l'estat “mental”. Mitjançant l'alteració dels estats de les neurones i dels seus conjunts, al seu torn, el cervell pot rebre, processar i enviar informació, resoldre problemes, així com computar la informació imprescindible en un moment determinat – pot, en definitiva, portar a terme els processos cognitius.

Per entendre millor aquest procés, es pot analitzar-lo, també, inversament. Els estats mentals són la informació codificada per a una sèrie de símbols. Aquests símbols són estats físics d'uns conjunts de matèria, com els xips de silicó en l'ordinador, però que en el cas del cervell són les neurones. És a dir, un conjunt determinat de neurones activades i desactivades codifica per a un estat mental determinat. Així mateix, les idees són símbols codificats per les neurones que és responsabilitzen de la memòria i les imatges que perceben visualment símbols codificats per neurones del còrtex visual, per exemple, i les funcions cognitives consisteixen al seu torn en la computació, el processament d'aquests símbols.



Doc. 6. Esquema de la teoria computacional de la ment. Els cercles blaus representen a neurones excitades, activades. El blancs, a neurones desactivades (Font: Imatge Pròpia)

El funcionament de cada neurona, doncs, és ben important, però l'importància d'aquest és incomparable amb el funcionament de conjunts que aquestes neurones formen quan contacten les unes amb altres mitjançant la sinapsis. Seguint la línia d'organització

estructural, aquests conjunts s'agrupen en àrees, aquestes àrees en lòbuls (i en diferents estructures associades – cerebel, diencèfal, bulb raquidi...), i aquests lòbuls en hemisferis, al seu torn. Aquests dos hemisferis, juntament amb les estructures associades, com a estructura última formen el cervell, òrgan d'una gran importància en el nostre organisme i en l'estudi del qual es basarà aquest treball.

### 3. El cervell i l'estructuració de les funcions cognitives

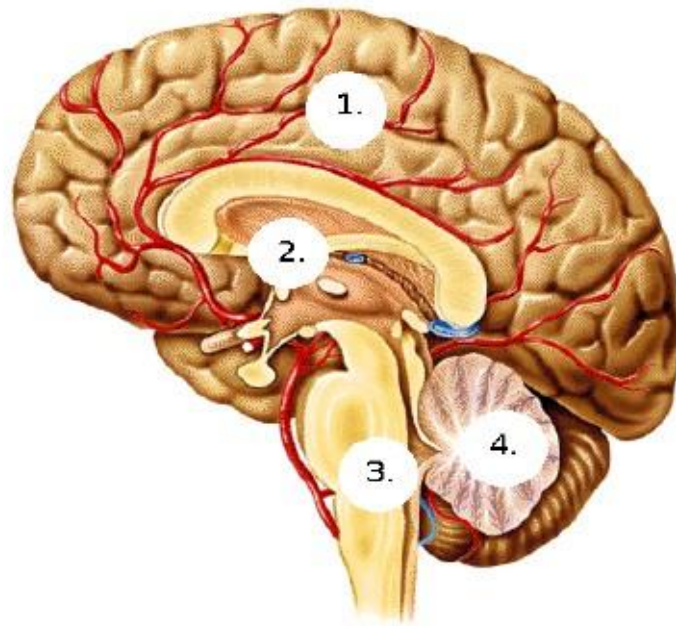
En aquest apartat descriuré detalladament l'estructura del cervell, l'òrgan el funcionament del qual serà estudiat al llarg del treball, i les funcions cognitives la coordinació de les quals és relaciona amb diferents estructures d'aquests. A més, procuraré indicar sempre i quan sigui possible quins estudis s'han realitzat per obtenir la informació sobre aquesta relació entre la cognició i la biologia del cervell.

Cal esmentar que aquestes relacions entre funcions cognitives i estructures biològiques s'han establert a partir de dades d'una serie d'investigacions, tant bibliogràfiques – a partir de dades d'estudis realitzades per altres especialistes – com de “primera mà” – dades obtingudes directament a través dels estudis en els que he pogut participar realitzats en diferents laboratoris que anomenaré al llarg del treball.

Cal també mencionar que aquesta relació entre un procés cognitiu i una àrea del cervell s'ha establert en funció de la importància que té aquesta àrea per el procés, és a dir, l'impacte que produiria en aquest procés la eliminació o el deteriorament d'aquesta àrea. Per exemple, tant el lòbul frontal com el hipocamp participen en el procés de la memòria. Si és produeix una lesió en el lòbul frontal, però, no sempre s'observa un deteriorament en la memòria, i quan aquest s'observa, aquest no és tan dràstic com el provocat per una lesió en el hipocamp; Quan és lesiona l'hipocamp, moltes vegades l'individu perd la capacitat per formar noves memòries, i també per recordar les ja formades. D'aquesta manera, en el treball, la funció de la memòria estarà enllaçada, doncs, a l'hipocamp, i no al lòbul frontal. Aquest és el criteri de classificació de les funcions cognitives a estructures cerebrals que serà utilitzat al llarg de tot el treball.

Al llarg del treball utilitzaré el terme cervell per descriure el conjunt d'òrgans sobre els quals realitzo la investigació. El terme cervell, en aquest cas, no és refereix al telencèfal, que és el cervell estrictament parlant, si no al encèfal en la seva totalitat, que és allò al que ens referim quan utilitzem la paraula cervell en el lèxic comú. Dit en altres paraules - al llarg del treball utilitzaré la paraula cervell com a sinònim intercanviable amb el terme encèfal.

El cervell, doncs, es un conjunt d'òrgans complexos situat en la caixa cranial que és responsabilitzen de recollir la informació percebuda del medi intern o extern, processar-la i avaluar l'execució d'una resposta fisiològica o de conducta, ja sigui de forma conscient o inconscient. És la part del sistema nerviós central amb més massa i esta format principalment per Telencèfal, Diencèfal, Tronc de l'encèfal i Cerebel.



Doc. 7. Dibuix esquemàtic del cervell. 1 - Telencèfal, 2 – Diencefal, 3 – Tronc de l'encèfal, 4 – Cerebel. (Font: Averroes [99] – Imatge modificada per el treball)

### 3.1. Telencèfal

Telencèfal (o cervell en sentit estricte) es l'estructura més gran i més desenvolupada de l'encèfal. És troba situada sobre el diencefal (Doc. 7.). És divideix en dos hemisferis, i esta formada per la substància blanca, substància gris i estructures associades.

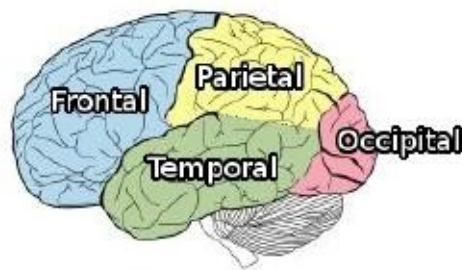
L'escorça del telencèfal (o còrtex cerebral) centralitza i interpreta les sensacions, crea les respostes conscients a diversos estímuls, controla els moviments voluntaris i forma la base de la consciència, la memòria i la intel·ligència. Esta formada principalment per cossos neuronals sense cobertes de mielina, fet que fa que sigui d'un color gris. Per aquesta raó, sovint és refereix a aquesta part com la “substància gris”. Els cossos neuronals (substància gris) que estan situats en el telencèfal i no formen part de l'escorça reben el nom d'estructures subcorticals.

El còrtex cerebral és una fina capa normalment d'unes 6 neurones d'espessor. És la part més externa dels hemisferis cerebrals i per tant telencèfal. Aquesta és plega en nombroses circumvolucions, fet que permet que hi càpiga una gran quantitat de matèria en una part relativament petita del crani. Aquesta capa inclou en si uns 19.000 – 23.0000 milions de neurones [69], amb aproximadament 50 trilions de sinapsis (connexions neuronals). Si s'expandís aquesta matèria, és calcula que ocuparia aproximadament uns 2500 cm<sup>2</sup>.

La part interna del telencèfal esta constituïda per axons de les neurones que formen l'escorça amb les seves cobertes de mielina, que tenen un color blanquinós – d'aquí prové la denominació que rep aquesta part: substància blanca. Aquesta part connecta entre sí els dos hemisferis cerebrals en una zona anomenada cos callós.

A la practica, per l'estudi del telencèfal resulta més convenient separar-ho en diferents lòbuls: Lòbul frontal, lòbul parietal, lòbul occipital i lòbul temporal. Aquest termes generalment és refereixen a parts del còrtex corresponents, però moltes vegades també hi tenen en referència les estructures subcorticals.

El nom d'aquests lòbuls no esta definit per cap característica estructural interna d'aquests, si no que ho esta pel nom del ossos del crani que els envolten. Així, per exemple, el lòbul occipital és la part del còrtex cerebral que esta sota l'os occipital, el lòbul parietal, sota l'os parietal, etc.

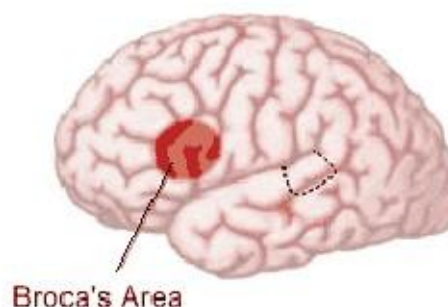


Doc. 8. Lòbuls del telencèfal (Font: Viquipèdia – Imatge editada pel treball)

### 3.1.1. Lòbul Frontal

En la part anterior del cervell esta situat el lòbul frontal. Sembla ser una part del cervell especialment important ja que s'ha pogut demostrar que aquest lòbul és el responsable dels moviments voluntaris i planificació, així com en una gran part el responsable personalitat i intel·ligència [36]. Se'l considera també en part la seu de la nostra percepció conscient. [37, 38]

En la tercera circumvolució frontal (circumvolució frontal inferior), en l'hemisferi dominant per el llenguatge (en la major part dels éssers humans aquest és l'hemisferi esquerre) és troba situada l'Àrea de Broca, involucrada en el processament i responsable de la producció del llenguatge.



Doc. 9. Localització de l'àrea de Broca en el telencèfal (Font: Psychological Science, 2nd Ed. [100])

Aquesta és connecta amb l'àrea de Wernicke (Una altra regió important pel llenguatge,

situada en el lòbul temporal – Veure p.35) mitjançant un feix de fibres nervioses – fascículo arqueado.

Les lesions a aquesta regió produeixen freqüentment l'anomenada Afàsia de Broca – Afàsia motora. Aquesta impedeix la comprensió i/o la creació d'oracions complexes des del punt de vista gramatical. El parlar de la persona afectada per l'Afàsia de Broca no és productiu, utilitza frases molt curtes, repeteix moltes paraules i requereix un gran esforç per la part del individu per ser produït.

L'àrea de Broca és doncs una regió imprescindible per la coordinació del llenguatge.

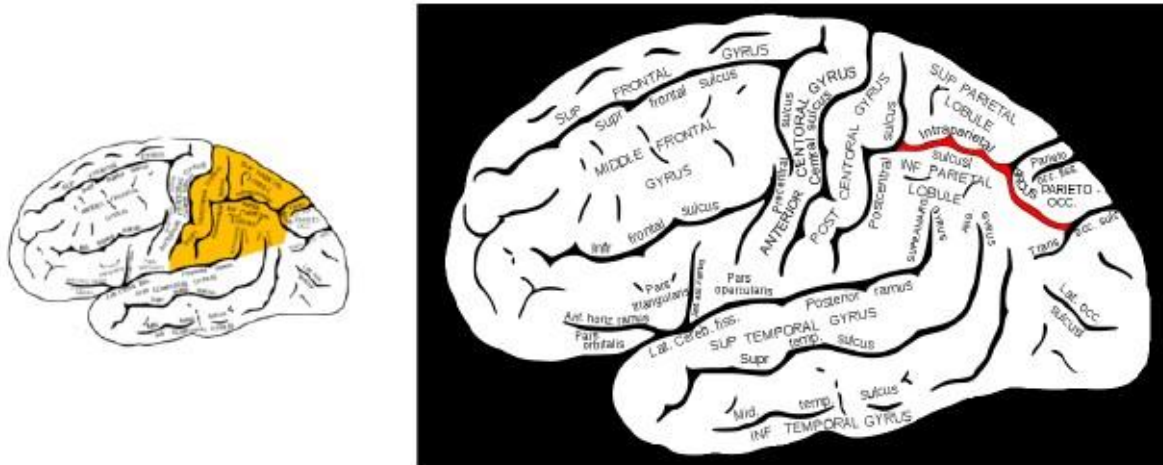
Així mateix, els lòbuls frontals formen l'estructura anatòmica que coordina les funcions executives. Les funcions executives són aquelles que regulen, controlen i administren altres funcions cognitives. Formen part d'aquest grup de funcions la planificació i seqüenciació dels nostres actes, la memòria funcional, l'atenció, la resolució de problemes i el raonament mental.<sup>[39]</sup>

El lòbul frontal, doncs, té un paper en la percepció conscient, en la producció i comprensió del llenguatge, en la planificació i memòria funcional, l'atenció, el raonament mental i la resolució de problemes, així com altres funcions executives.

### 3.1.2. Lòbul Parietal

El lòbul parietal és la part del cervell situada sobre el lòbul occipital i darrere del lòbul frontal (Doc. 8). Està definit per tres fronteres anatòmiques: el solc central (central sulcus) separa al lòbul parietal del lòbul frontal; el solc parieto-occipital (parieto-occipital sulcus) separa els lòbuls parietal i occipital, i finalment, el solc lateral (lateral sulcus, fissura de Silvio) separa al lòbul parietal del lòbul temporal (Veure Doc. 10.)

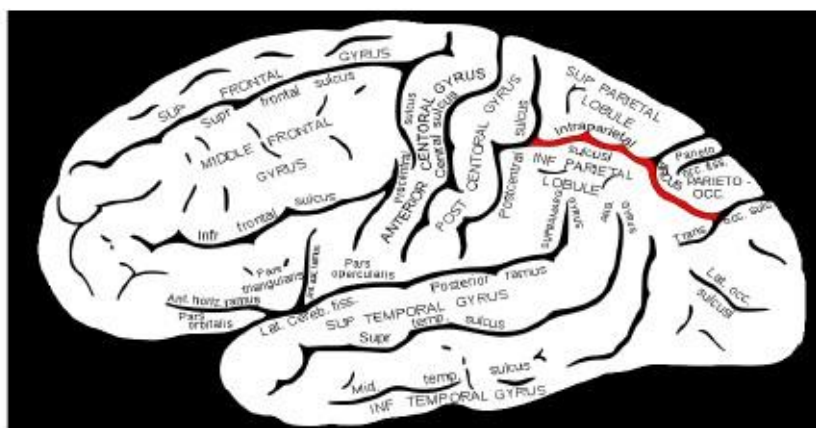
En la banda immediatament posterior al solc central, i en la part més anterior del lòbul parietal, es troba el gir postcentral (postcentral gyrus), que compren dins seu el sistema somatosensorial primari (sistema responsable de la percepció del tacte, entre altres coses).



Doc. 10. Dreta – Imatge dels diferents girs i solcs cerebrals. Esquerra – àrea del cervell que comprèn el lòbul parietal. (Font: Viquipèdia)

La funció principal d'aquest lòbul es integrar informació sensorial de diferents modalitats, principalment per tal de determinar la percepció de l'espai i navegació. Apart de comprendre el còrtex somatosensorial, la funció del qual és processar els estímuls de tacte, també inclou dins seu la franja dorsal del sistema visual (aquesta part del sistema visual permet percebre l'espai i l'acció). D'aquesta manera, hi han regions del còrtex parietal responsables situar objectes percebuts visualment en el sistema de coordenades biològic. També cal mencionar que moltes porcions d'aquest lòbul són importants en el processament del llenguatge [40], processament del coneixements numèric i de la relació entre els nombres [41] i en la manipulació d'objectes [44].

El lòbul parietal és divideix en dos hemisferis - dret i esquerre (lòbuls parietal superior i inferior, respectivament). Aquests dos hemisferis és demarquen per un solc que els separa - el solc intraparietal (Veure Doc. 11). Aquest solc i els girs adjacents són essencials en la coordinació del moviment dels ulls [43]. Les àrees d'aquest solc que tenen un paper en les funcions cognitives són el còrtex intraparietal lateral i el còrtex intraparietal ventral.



Doc. 11. Solcs i girs en el còrtex cerebral (Font: Viquipèdia)

El còrtex intraparietal lateral (LIP) conté un mapa de neurones representant les locacions espacials disperses (contrastades, que són ben diferents de les del seu voltant) i modula l'atenció a aquestes locacions. Aquest lòbul és el responsable de dirigir els moviments dels ulls en el sistema oculomotor quan això sigui necessari. [43]. El còrtex intraparietal ventral (VIP) rep l'entrada de diferents sentits (sentit visual, sentit somatosensorial, sentit auditori i vestibular) [66] i realitza la funció de d'integració d'aquests.

El lòbul parietal, doncs, participa en les funcions de la percepció visual i sensorial, processament del llenguatge, integració d'informació sensorial, processament dels coneixements numèrics i de la relació entre els nombres.

### 3.1.3. Lòbul Occipital

El lòbul occipital és troba situat en la part posterior del crani, i és el centre de processament visual del cervell dels mamífers. Conté dins seu la major part de la regió visual, anatòmicament (Veure Doc. 12 - Zona ocupada pel lòbul occipital i Doc. 14 - Zona ocupada per les franges dorsals i ventrals, encarregades de processar la informació visual, segons la hipòtesi de dues franges).



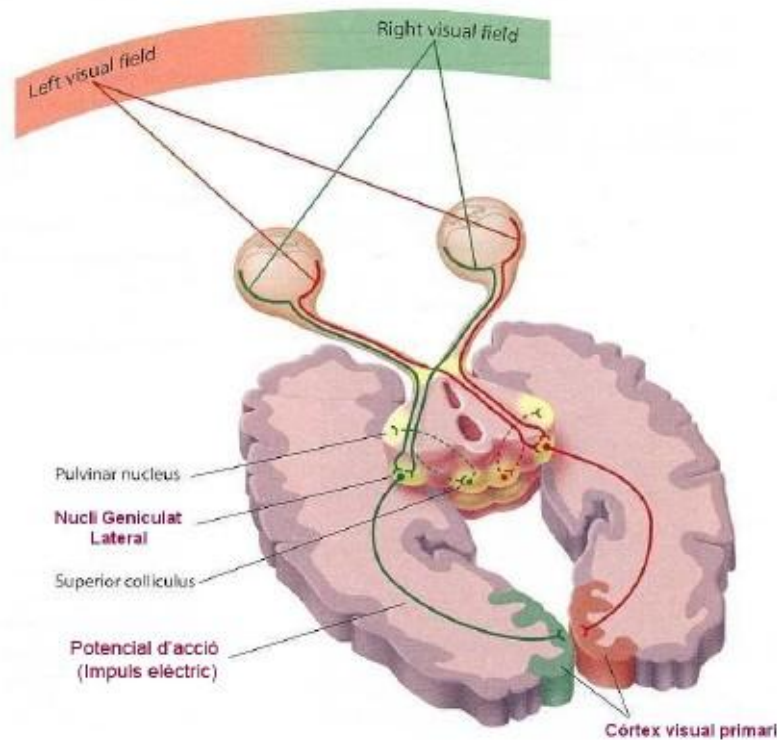
Doc. 12. Zona cortical ocupada pel lòbul occipital. (Font: Viquipèdia).

El lòbul occipital és el lòbul que menys regió dels quatre lòbuls ocupa en el cervell. És troba situat sobre el tentorium cerebelli, una extensió de duramàter (capa exterior de les meninges que envolten el Sistema Nerviós Central). Com tots els lòbuls, és separa en lòbul occipital dret i esquerre (cadascun sent la part del lòbul pertanyent a cada hemisferi cerebral), i cadascun d'aquests és troba isolat en el seu hemisferi, separat de l'altre per la fissura cerebral.

El funcionament del sistema visual i del lòbul occipital estan estretament entrelaçats: Els sensors de la retina de l'ull capten l'estímul que reben a través dels tractes òptics, i aquest genera un potencial d'acció (impuls elèctric). Aquest potencial és propaga al nucli geniculat lateral (part de l'estructura que rep el nom de tàlem (p.36)), a partir del qual continua fins a arribar al còrtex visual, on és processat (Doc. 12). Les cèl·lules de la part posterior de la matèria gris (dendrites i axons neuronals) del lòbul occipital estan ordenades formant una mena "mapa" espacial del camp retinal, en el que es conserven les relacions espacials originals (per exemple. la línia blava es troba al costat de la línia

vermella i la vermella al costat de la groga) dels objectes percebuts per el ull. És a dir, les neurones del lòbul occipital, al percebre objectes amb la retina del ull, s'activen proporcionalment a la posició d'aquests objectes un respecte l'altre [102].

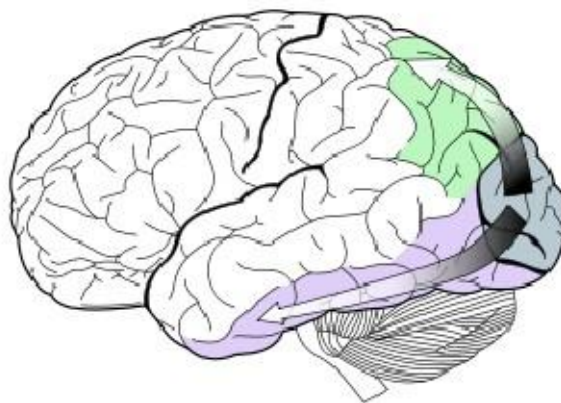
Així mateix, mitjançant l'Electroencefalograma és pot observar una clara variació d'activitat cerebral quan un o més objectes són presents en el camp retinal, és a dir, quan és rep un estímul visual.



Doc. 13. Estructuració i coordinació del processament de l'estímul visual en el cervell (Font: Rollins.edu – Imatge editada per el treball)

[101]

El lòbul occipital es troba dividit en nombroses àrees visuals funcionals, entre les quals la més destacada és el còrtex visual primari. Aquest és situa en la superfície de la part posterior del lòbul occipital i conté una descripció de baix nivell de l'orientació local, freqüencial espacial i propietats cromàtiques, i és situa en les àrees occipitals de la franja ventral i la dorsal (Veure Doc. 14. ).



Doc. 14. La següent imatge representa la franja dorsal (color verd) i la franja ventral (color violeta). Els dos tenen un origen comú en el còrtex visual (color blau), situat en el lòbul occipital. (Font: Viquipèdia)

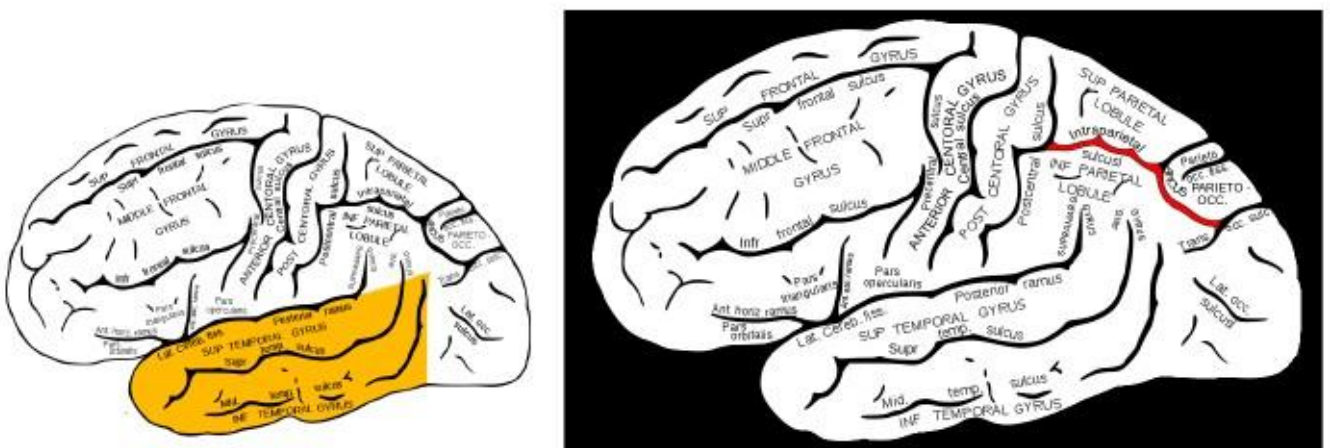
Estudis han pogut demostrar que el dany a les àrees visuals primàries del lòbul occipital poden deixar a una persona amb ceguesa total o parcial [46].

Així mateix, les lesions en el lòbul occipital poden causar al·lucinacions visuals [47][48][49] i trauma en el còrtex visual primari pot causar ceguesa. originada pels forats en el mapa visual (format per la superfície del còrtex visual) produïdes per les lesions [50].

El lòbul occipital, doncs, és el lòbul que té el paper més gran en la percepció i el processament d'estímuls visuals.

### 3.1.4. Lòbul temporal

El lòbul temporal és una regió del còrtex cerebral situat sota la fissura lateral (Lat. Cereb. Fiss en els Doc. 11 i Doc. 15) en els dos hemisferis cerebrals del cervell mamífer.



Doc. 15. Localització del lòbul temporal. (Font: Viquipèdia)

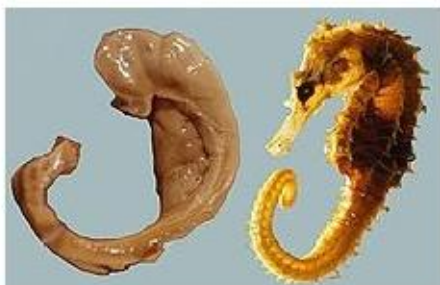
Aquest lòbul és responsable de múltiples funcions, entre les quals estan els

processament de la informació, tant auditoria com visual, modulació de la memòria i la comprensió del llenguatge:

Les àrees adjacents de la part posterior, superior i lateral del lòbul temporal estan involucrades en el processament auditiu. Aquestes es responsabilitzen en la percepció auditiu primària, com l'escolta, i formen el còrtex auditiu primari [51]. Aquest rep la informació de les orelles i les àrees auditives secundàries (també situades en el lòbul temporal) organitzen aquesta en unitats dotades de significat com són les paraules [51].

També és l'encarregat d'una part del processament de la percepció visual: les àrees associades amb la visió dins el lòbul temporal interpreten el significat dels estímuls visuals i s'encarreguen de la reconeixement dels objectes. La part ventral del lòbul temporal està involucrada en processament visual d'estímuls d'alt nivell com és la reconeixement de les cares [91] (funció coordinada pel gir Fusiforme – Fusiform gyrus (Doc. 11.)) i escenes (coordinada pel gir Parahippocampal – Parahippocampal gyrus (Doc. 11.)). Danys ocasionats al gir fusiforme estan associats amb el deteriorament de la capacitat reconeixement de cares [92]. Les parts anteriors d'aquest sistema ventral són responsables per la percepció i reconeixement d'objectes [51].

El lòbul temporal a més conté l'hipocamp, una estructura del sistema límbic que té un paper important en la consolidació de la memòria a curt termini a memòria a llarg termini, així com en l'orientació espacial.



Doc. 16. Esquerra – L'hipocamp humà. Dreta – Cavall Marí, el nom del qual en llatí és Hippocampus. (Font: Viquipèdia)

L'hipocamp ha sigut extensament estudiat com part del sistema del cervell responsable de la memòria espacial i la navegació. Moltes de les neurones de l'hipocamp del ratolí de laboratori responen com cèl·lules de lloc: s'activen en uns "estalls" quan l'animal passa a través d'una part específica del seu entorn. Així mateix, la neuroimatge mostra que les persones tenen el seu hipocamp més actiu quan estan navegant correctament, com s'ha pogut comprovar en un tasca de navegació "virtual" simulada en un ordinador [105]. A més, existeix evidència que l'hipocamp té un paper en la capacitat de trobar rutes noves o rutes més curtes entre llocs familiars [106].

L'hipocamp també té un paper important en la formació de memòries noves sobre esdeveniments experimentats (memòria episòdica) [107, 108]. Això és en gran part degut al paper que té en la detecció de places, esdeveniments i estímuls nous [109]. Molts investigadors consideren a l'hipocamp l'estructura responsable de la memòria declarativa - memòria que pot ser explicada per la persona, com per exemple la memòria dels fets i de paraules [110].

El cervell té un hipocamp en cada hemisferi. Si hi ha una lesió de l'hipocamp en un d'aquests hemisferis, el cervell pot retenir la capacitat de la memòria amb un funcionament quasi normal. Ara bé, si aquest traumatisme té lloc en els dos hipocamps, en la persona apareixen dificultats profundes en formar noves memòries, que també afecten a la capacitat de recordar fets ocorregut abans de que s'hagi provocat el dany a l'hipocamp. Ara bé, tot i que el efecte retrograd (pèrdua de les memòries anteriors al moment en què l'hipocamp ha sigut danyat) pot eliminar les memòries de molts anys, en alguns cassos les memòries velles és conserven.

En l'estudi d'un famós pacient, Henry Molaison <sup>[111]</sup>, conegut fins la seva mort com “el pacient H.M”, per exemple, s'ha pogut observar una situació d'aquest tipus. Aquest pacient ha tingut destruït els dos dels seus hipocamps mitjançant una intervenció quirúrgica en un intent de reduir les seves convulsions epilèptiques. El resultat imprevist de la operació era que el pacient no podia recordar cap esdeveniment que havia ocorregut abans de la intervenció quirúrgica, ni tampoc podia recordar nous esdeveniments. La capacitat que sí va mantenir és la de recordar els esdeveniments molt passat. Podia recordar perfectament, per exemple, la seva infantesa i altres fets que han ocorregut fa molts anys.

Cal mencionar que malgrat l'hipocamp participar en la majoria dels diferents tipus de memòria, no afecta a la habilitat d'aprendre noves habilitat (memòria procedimental), que es creu ser coordinada per una altra àrea del cervell.

El lòbul temporal a més a més conté dins seu l'estructura anomenada amígdala, que participa en els processos d'aprenentatge i formació de la memòria emocional <sup>[52]</sup>.

Es pensa que el lòbul temporal medial esta involucrat en la codificació de memòries declaratives a llarg termini (memòries conscients, que poden ser recordades, com és el cas de fets o coneixements), gracies a l'acció d'aquestes estructures – hipocamp, amígdala, i estructures associades <sup>[73]</sup>. Els danys a aquestes estructures provoquen la inhabilitat de formar noves memòries, provocant una amnèsia anterògrada temporal o permanent. <sup>[52]</sup>

Entre el lòbul temporal i parietal és troba situada l'àrea de Wernicke, una estructura essencial per la comprensió del llenguatge. Aquesta estructura s'encarrega de la descodificació auditiva dels estímuls lingüístics (és relaciona amb la funció de comprensió del llenguatge). Els danys a aquesta estructura provoquen una inhabilitat per entendre el llenguatge en la persona que els pateix, però no eliminen la capacitat per produir-lo <sup>[53]</sup>.

El lòbul temporal, per tant, té un paper important en la percepció auditoria, percepció visual, codificació de memòria a llarg termini, orientació espacial i en el llenguatge.

## 3.2. Diencèfal

Diencèfal és anatòmicament la part central del cervell, voltada pel telencèfal. Aquesta part realitza una gran quantitat de funcions autonòmiques i homeopàtiques, regula la secreció hormonal de la hipòfisi mitjançant l'hipotàlem i a través de ella passen les fibres que uneixen el telencèfal amb el tronc de l'encèfal.

La participació que aquesta part té en les funcions cognitives és principalment mitjançant el tàlem, una estructura simètrica situada entre el còrtex cerebral i el mesencèfal.

### 3.2.1. Tàlem

Una de les funcions d'aquesta estructura és la transmissió de senyals motores i sensorials al còrtex cerebral, on aquests són processats i integrats. Cada sistema sensorial (amb la excepció del sistema olfatori) inclou un nucli talàmic que rep els senyals sensorials i els envia a la àrea cortical primària associada al processament d'elles.

El tàlem és, doncs, una estructura imprescindible per a la funció cognitiva de la percepció<sup>[54][55]</sup>. A més, el tàlem també compleix amb la regulació de la son i de la vigilància <sup>[56]</sup>. El nucli talàmic té unes connexions recíproques amb el còrtex cerebral molt fortes, que formen els anomenats "circuitos talam-cortico-talamics", que és creuen estar involucrats en la consciència <sup>[57][58]</sup>. Les lesions al tàlem poden portar a una persona al estat de coma permanent <sup>[59][60]</sup>.

El tàlem a vegades és separa en diferents parts o territoris, que reben el nom segons els canals vasculars que els suplementen.

Un atac cerebral (stroke) que afecti el territori tuberotalàmic del tàlem produeix un deteriorament de les funcions de manteniment de l'estat despert i orientació, un deteriorament en les funcions cognitives de l'aprenentatge, memòria i funcions executives i un deteriorament en la personalitat.

Els infarts en el territori paramedian del tàlem causen un dèficit en l'aprenentatge i la memòria. Un deteriorament en la memòria autobiogràfica pot resultar de la lesió d'aquest territori en un hemisferi del cerebel, o en l'altre. La lesió al territori paramedian situat en l'hemisferi esquerre, així com lesions en el territori tuberotalàmic, situat en l'hemisferi esquerre, provoca un dèficit del llenguatge. Lesions en la part dreta en els ambdós d'aquests territoris vasculars produeixen dèficits visual-espacials com la negligència hemiespacial (dèficit d'atenció en una part del cos i pèrdua de la consciència d'aquesta part).

Els atacs cerebrals del territori inferolateral produeixen pèrdua de la sensació (pèrdua hemisensorial), debilitat (hemiparesis) i dificultat en coordinació (hemiataxia) en la part del cos contralateral (si l'atac és produeix en el territori inferolateral situat en l'hemisferi esquerre del cerebel, la pèrdua de la sensació tindrà lloc en la part dreta del cos, i viceversa), així com síndromes de dolor, que són més comuns després de lesions en la zona dreta del tàlem.

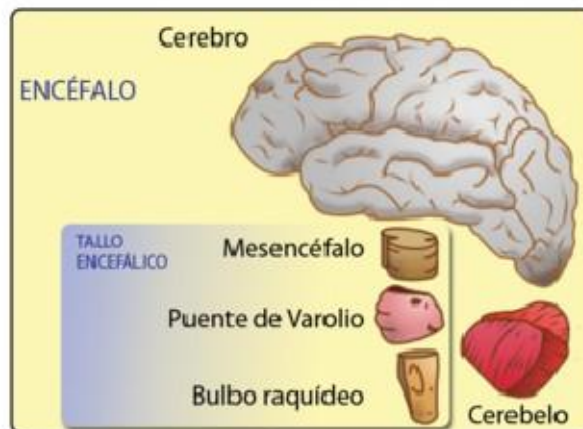
Les lesions en el territori coroïdal posterior produeixen dèficits en la percepció visual, pèrdua variable de les sensacions i ocasionalment amnèsia i deteriorament del llenguatge<sup>[61]</sup>.

Altres àrees d'aquesta zona de l'encèfal importants són la hipòfisi i l'hipotàlem, malgrat aquestes no tenir cap relació directa amb les funcions mentals.

- La hipòfisi o glàndula pituïtària: És responsable de la secreció d'hormones com la somatotropina, tirotropina (TSH), corticotropina (ACTH), hormona fol·liculostimulant (FSH) i hormona luteostimulant (LH), l'oxitocina i hormona antidiürètica (ADH).
- L'hipotàlem és una altra glàndula del sistema nerviós central, situada en la base cerebral, per sota del tàlem. L'hipotàlem desenvolupa un paper molt important en el control del sistema endocrí, ja que a partir de la secreció de neurohormones (hormones secretades per cèl·lules al rebre una estimulació nerviosa) actua sobre la hipòfisi, controlant aquesta la secreció hormonal de moltes glàndules del cos. Entre les funcions que aquesta glàndula controla és troben: Regulació de la temperatura corporal, regulació del balanç d'electròlits i dels líquids, control del estres fisiològic, control de l'estat despert i de la son, control del apetit i del metabolisme, regulació de l'horari intern de l'individu (ritmes circadians) [62]

### 3.3. Tronc de l'encèfal

Tronc de l'encèfal és una estructura cerebral que en la meua opinió ha de ser descrita breument, donat que s'encarrega de realitzar funcions de connexió del sistema nerviós central i funcions homeostàtiques importants, malgrat no tenir gaire influència en les funcions cognitives.



Doc. 17. Representació esquemàtica del tronc de l'encèfal, cerebel i encèfal. (Font: Wikipedia)

El terme tronc de l'encèfal fa referència un conjunt format per tres estructures cerebrals:

El bulb raquídeo o medul·la oblonga és el més baix dels tres segments que formen el tronc de l'encèfal. És una estructura primitiva del sistema nerviós central, situada per sobre de la medul·la espinal com si fos la continuació d'aquesta.

És una estructura molt resistent que posseeix els centres de control de l'activitat cardíaca, respiratòria, vasomotora, així com el vòmit, i opera les funcions autonòmiques, involuntàries, com la respiració, el pols i la pressió sanguínia. En cas de lesió, causa la mort immediata per aturada cardíaca o parada respiratòria.

El pont tronco-encefàlic o pont de Varolio és la porció del tronc de l'encèfal que s'ubica entre el bulb raquídeo i el mesencèfal

La seva funció consisteix en connectar la medul·la espinal i el bulb raquidi amb estructures superiors com els hemisferis del cervell o del cerebel.

El mesencèfal o cervell mitjà es la estructura superior del tronc de l'encèfal; uneix el pont de Varolio i el cerebel amb el diencèfal. Condueix impulsos motors des de l'escorça i impulsos sensitius des de la medul·la espinal fins el tàlem, el qual, al seu torn, els conduïx al lòbul cerebral que conté l'àrea encarregada de processar aquests impulsos.

### 3.4. Cerebel

El cerebel és una altra de les parts en què s'organitza l'encèfal. Una de les seves funcions més representatives és la coordinació dels moviments voluntaris del cos humà. Hi ha una gran quantitat de feixos nerviosos que connecten el cerebel amb altres estructures encefàliques i amb la medul·la espinal. Aquest integra tota la informació rebuda a partir dels sistemes sensorials i el cervell, entre altres funcions per a precisar i controlar les ordres que el còrtex cerebral envia a l'aparell locomotor a través de les vies motores.

En els estudis realitzats últimament s'ha pogut observar una activa participació del cerebel en funcions cognitives. Els estudis de PET i ressonància magnètica revelen una activació d'aquesta estructura durant tasques lingüístiques. Així mateix, hi van haver estudis que han trobat una relació entre lesions en el cerebel i desordres cognitius [63]. Un estudi de Ravizza et al. [64] han trobat que 15 pacients amb lesions del cerebel unilaterals tenien limitacions de memòria de treball verbal. Després, Ravizza et al. també han trobat que 9 d'aquests pacients tenien un dèficit respecte a la mostra control en tasca de relació verbal-visual [64].

A més, el cerebel també sembla estar involucrat en les funcions executives com la planificació, fluència verbal i inhibició [64][75], i estudis demostren la seva participació en atenció dividida i memòria de treball [65][64], així com en l'aprenentatge motor [76]. Un fet que cal destacar és que els pacients amb lesions en l'hemisferi dret del cerebel presenten més deteriorament cognitiu que els pacients amb lesions en l'hemisferi esquerre [65].

## 4. Estudi del cervell i de les funcions cognitives

## 4.1. Estudi estructural del cervell

Les estructures cerebrals i les funcions associades amb aquestes estructures han sigut objecte d'estudi durant més d'un segle. Ja Wernicke i Broca el el segle XIX van subratllar la crucial importància de dues regions cerebrals – les que avui en dia reben el nom d'àrees de Broca i de Wernicke – en la funció del llenguatge. En els principis d'aquesta recerca, les tècniques utilitzades per conèixer la funció d'una estructura és basaven en l'estudi de la seva disfunció, és a dir, s'estudiava quines alteracions causava una lesió a aquesta estructura. Al llarg del temps, les tècniques de l'estudi s'han anat sofisticant cada vegada més – per a l'estudi s'utilitzaven extraccions de determinades zones, la seva manipulació mitjançant substàncies químiques, estimulació elèctrica o tèrmica. Avui en dia, però, aquestes pràctiques és consideren poc ètiques, i generalment no és d'uen a terme en els humans.

Les tècniques d'estudi del cervell han anat evolucionant fent-se cada cop menys invasives i perjudicials per el subjecte estudiat, fins a tal punt que avui en dia l'estudi del cervell humà pot realitzar-se sense la necessitat de manipulació d'aquest òrgan, mitjançant tècniques com la tomografia computada i la ressonància magnètica, per exemple, que permeten fer-ho fàcilment i amb relativa precisió.

Actualment, per la seva relativa precisió, practicitat i assequibilitat, així com per els pocs perjudicis que causa als individus estudiats, la tècnica que s'utilitza principalment és la ressonància magnètica estructural.

### 4.1.1. Ressonància Magnètica Estructural

Aquesta tècnica consisteix en la obtenció de la senyal emesa pels protons – àtoms d'hidrogen que han perdut el seu únic electró –, al canviar la seva posició.

El camp magnètic creat per la màquina de la ressonància magnètica posiciona (alineja) els protons, que actuen com si fossin imants, en una sola direcció. Tot seguit, una sèrie de ones de ràdio són enviades a aquests protons, durant uns intervals de temps curts, per treure'ls d'aquesta posició. A mesura que van re-alineant-se (procés que rep el nom de relaxació), emeten senyals de radio que són detectades per una bobina de radiofreqüència – una mena de radiotransmissor situat en la màquina. Aquestes senyals de radio varien en funció del teixit i de la regió d'aquest teixit que les emet, i, d'aquesta manera, les diferents regions del cos poden ser distingides per l'ordinador. Aquest, al seu torn, transforma les senyals de radio en imatges [84].

Les diferents variants d'aquesta tècnica basades en el temps de relaxació (T1, T2 i T2\*) després de l'enviament d'una sèrie de senyals de radio – pulsacions - per l'aparell (seqüència de pulsació) s'utilitzen per fixar-se en una regió o un teixit específic del cervell [85, 86]. Per exemple en la observació de la imatge amb el paràmetre T2, l'aigua i el teixit que conté líquid apareix d'un color molt blanquinós, brillant, mentre que el teixit adipós (que conté greix) apareix d'un color obscur. Una imatge T1 produeix un contrast entre la matèria blanca i grisa en el cervell molt fàcilment observable. La imatge en T2\* és produïda amb l'ajuda d'algun marcador, com el Gadolini, per exemple.

Mitjançant la manipulació del temps de relaxació i les radiofreqüències, és pot ressaltar una zona del cervell específica per a ser observada.

Un cop obtingudes les dades mitjançant aquesta tècnica, és sotmeten a un rigorós pre-processament. Una vegada aquests procés s'ha completat, és poden fer una sèrie de anàlisis amb les dades obtingudes. Els mètodes més utilitzats en el laboratori on vaig poder estar eren els següents:

- VBM (Vòxel Based Morphometry): La imatge final que s'obté mitjançant la ressonància magnètica és forma a partir de l'obtenció d'una sèrie d'imatges en dos dimensions de diferents talls del cervell. Aquesta imatge final combina totes aquestes imatges bidimensionals, i en forma una sola tridimensional. Les unitats de mesura d'una imatge d'aquest tipus són els vòxels, equivalents als píxels en una imatge digital de dues dimensions.

L'avantatge d'analitzar una imatge pels vòxels és que aquests tenen un color – una variació de gris determinat, que pot ser representada per un valor numèric, de la mateixa manera que pot ser representat el color d'un píxel.

Aquests valors numèrics poden ser combinats de diferents imatges per tal de fer la mitjana d'ells. A partir de la mitjana de tots els vòxels, vòxel a vòxel és pot representar una nova imatge en 3D – corresponent a la “imatge mitjana” d'un grup de pacients. En el laboratori on vaig assistir, mitjançant aquesta tècnica s'ha obtingut la imatge de ressonància mitjana dels pacients amb Parkinson's i la imatge mitjana dels individus de la mostra control, entre altres, per exemple. Ara bé, aquestes imatges mitjanes també poden ser comparades entre sí, també vòxel per vòxel, i les diferències que presenten en zones diferents poden ser examinades. Aquesta tècnica permet veure les diferències de totes les estructures encefàliques que hi han entre dos mostres (en aquest cas entre persones amb una patologia i una mostra control), i rep el nom de VBM (Vòxel Based Morphometry).

- Volumetria: Una tècnica semblant és la mesura de la volumetria, tot i que en aquest cas, en comptes de comparar el volum de totes les estructures del cervell, l'anàlisi és centra en una sola estructura. Amb la disposició d'un software adequat, és pot calcular el volum exacte d'una estructura cerebral utilitzant aquesta tècnica (per exemple volum de l'hipocamp, de l'amígdala, del tàlem). La importància d'aquesta rau en que deprés els valors d'aquests volums poden ser correlacionades amb valors d'altres dades, com valors obtinguts en diferents proves cognitives o amb dades clíniques de la persona (com la dosi de medicació, el nivell de recuperació, indicadors d'empitjorament, ...) o comparats entre diferents grups (per exemple, és pot comparar el volum mitjà de l'hipocamp dels individus de la mostra control amb el volum mitjà dels individus amb una patologia per treure una conclusió sobre com afecta aquesta patologia concretament a l'hipocamp). Aquests valors del volum també poden ser comparats en un mateix individu al llarg del temps (estudis longitudinals) i basant-se en aquestes comparacions en el futur indicadors de predicció de bona o mala evolució d'una malaltia hi poden ser creats.

- Mesura del Gruix Cortical: La mesura del gruix de l'escorça cerebral també és una tècnica d'anàlisi que té una gran utilitat. El còrtex o l'escorça cerebral, com s'ha pogut veure en l'apartat de la descripció del cervell, és la que més paper té en la realització de diverses funcions cognitives. El problema és que aquesta escorça no forma una estructura determinada, sinó que “envolta” a les altres estructures, i, per tant de ser analitzada, ha de ser separada de la matèria situada immediatament a sota d'aquesta, i què forma la part més voluminosa del cervell (en el sentit estricte) – la substància blanca. D'aquesta manera, no és pot analitzar el volum del còrtex, però si el seu gruix, si és separa en la imatge, mitjançant programari informàtic, d'altres estructures cerebrals. Per a aquesta finalitat s'utilitza una tècnica diferent de la volumetria – mesura de Cortical Thickness (gruix cortical).

## Estudi Pràctic:

### Ressonància Magnètica Estructural.

Investigacions Pràctiques 1, 2, 3, 4, 5 i 6

Vaig tenir la gran sort d'haver sigut invitat a observar com és realitzada la recerca científica en el laboratori del Grup d'Investigació Neuropsicològica en la Universitat de Barcelona, i fins i tot en aquest laboratori vaig poder realitzar una sèrie de "pràctiques" utilitzant el programari i les dades que l'equip d'aquest mateix laboratori em va proporcionar.

Aquest grup, entre altres coses, investigava com la degeneració de neurones causava els dèficits cognitius que presentaven les persones amb la malaltia de Parkinson. Per a aquesta línia de recerca, obtenien dades de Ressonància magnètica i de diverses proves cognitives de persones normals i de pacients amb Parkinson's. Afortunadament vaig tenir la oportunitat de observar com és feia la recollida d'aquestes dades – tant mitjançant la ressonància magnètica com mitjançant les exploracions neuropsicològiques – i fer una sèrie d'anàlisis estadístiques amb elles. Aquestes anàlisis les he agrupat en diverses pràctiques, cadascuna amb un determinat objectiu, que he documentat a continuació.

#### Introducció a les investigacions pràctiques 1, 2 i 3: Estudi de la relació de l'estructura de l'hipocamp i la funció cognitiva de la memòria.

---

L'hipocamp és una estructura relacionada amb la memòria, tal i com nombrosos estudis ho demostren <sup>[87-89]</sup>. Com totes les estructures cerebrals, té un volum finit que pot ser calculat mitjançant l'ús de programes adequats amb la tècnica de la volumetria.

És ben conegut que els pacients amb la malaltia de Parkinson's, a partir d'un període de duració de la malaltia determinat, poden passar a desenvolupar demència, un trastorn considerat psíquic que és caracteritzat principalment per la disminució de funcions cognitives com la memòria.

Sembla ser, doncs, que aquesta diferència en la memòria entre els pacients amb Parkinson's Disease i Persones normals és produïda per la variació del volum de l'hipocamp que hi ha entre les dues poblacions.

Per comprovar-ho, he decidit plantejar tres dissenys experimentals estretament relacionats entre sí que analitzen aquesta hipòtesi. El primer té l'objectiu de comprovar que els pacients amb la malaltia de Parkinson realment tenen pitjor memòria que les persones normals, el segon, comprovar que l'hipocamp participa la funció de la memòria, i el tercer, verificar (o rebutjar) la meua hipòtesi que els pacients amb Parkinson's tenen pitjor memòria perquè el volum del seu hipocamp és menor que el de les persones normals.

## Disseny experimental N<sup>o</sup> 1.

Comprovació experimental del dèficit en la funció de la memòria en pacients amb Parkinson's (respecte persones normals).

### Objectiu:

Verificar que les persones amb Parkinson's rendeixen pitjor que les persones normals en les proves de la memòria.

### Hipòtesis:

Per la evolució de la demència, potser els pacients amb Parkinson's obtinguin uns valors més baixos en les proves de memòria que les persones normals.

### Variables:

Variable independent: Grup d'individus (Individus sans o amb Parkinson's Disease)

Variable dependent: Valors de les proves de la memòria

### Materials i mètodes:

Per realitzar aquesta investigació, amb l'ajuda de l'equip del Grup de Neuropsicologia, he pogut recapitular dades de 34 persones sense patologia, que formaran la mostra NC (Normals-Controls), amb el valor del grup 0, i dades de 91 persones amb la patologia de Parkinson's, que formaran la mostra PD (Parkinson's Disease) i el valor del seu grup serà 1.

A aquests individus se'ls ha realitzat un estudi amb ressonància magnètica estructural i ressonància funcional utilitzant la tècnica del DTI mentre la persona estava en repòs. Mitjançant aquestes, s'han obtingut imatges tridimensionals de les estructures encefàliques d'aquestes persones, i la informació de la difusió de l'aigua al voltant dels axons de les seves neurones, és a dir, la difusió de l'aigua en la seva matèria blanca (tècnica DTI, explicada en p. 84)

A més, en aquests individus se'ls va conduir una sèrie de proves cognitives (Descrites en l'apartat de 4.3.2) els valors de les quals van ser compilats utilitzant determinats algorismes per formar un valor únic per a cada una de les funcions cognitives que més freqüentment estan afectades, i per tant que més freqüentment s'examinen, en els pacients amb Parkinson's: Memòria (valors registrats sota la variable de MegaZ\_M en la base de dades), Percepció visual (MegaZ\_V) i Funcionalitat frontal (Planificació, inhibició i altres funcions executives – MegaZ\_F).

També se'ls va conduir un examen cognitiu general, prova que rep el nom de MMSE (Mini-Mental State Examination), així com un altre examen, del nivell "d'intel·ligència" (opinió d'una especialista del grup de neuropsicologia, Universitat de Barcelona) - aquesta prova realment era una prova de Vocabulari, però estava relacionada amb el nivell d'intel·ligència general d'una persona. També se'ls ha conduït una enquesta sobre l'edat, el sexe, els anys d'educació, etc.

Per entendre les diferents anàlisis estadístiques que es realitzaran a continuació amb aquestes dades, considero imprescindible per part del lector la comprensió d'uns quants conceptes bàsics d'estadística. Per a aquesta raó, em divergeixo del objectiu principal d'aquest disseny experimental per explicar-los:

En estadística, població fa referència a tots els individus d'un grup que ens interessa estudiar. En aquest cas, tots els pacients amb Parkinson's i tots els individus normals. Una mostra és un conjunt d'individus que forma part de la població. En aquest cas nosaltres tenim una mostra de 34 individus normals, i 91 pacients amb Parkinson's. La desviació estàndard és la variabilitat que hi ha entre els valors d'una característica d'una mostra o d'una població (una mesura de dispersió dels valors de la mitjana), i la variància, la desviació estàndard en quadrat. I, finalment, la mitjana és la suma de tots els valors d'una característica per una mostra o una població i la divisió d'aquesta per els individus que la formen. És representada amb el símbol  $\mu$  si és tracta de la mitjana de la població.

Per demostrar la hipòtesi d'aquest disseny experimental ("Per la evolució de la demència, potser els pacients amb Parkinson's tinguin els valors de les proves de memòria pitjors que les persones normals") s'ha fet servir una prova t per a la diferència de mitjanes entre el grup 0 (NC) i grup 1 (PD).

Una prova de diferència de mitjanes és una prova estadística d'una determinada hipòtesi. Totes les proves estadístiques d'hipòtesi es basen sobre dos tipus d'hipòtesis: la hipòtesi nul·la i la hipòtesi alternativa. La hipòtesi nul·la és la que sempre s'intenta refutar, i generalment conté una igualtat en ella. La hipòtesi alternativa afirma el contrari de la nul·la.

Les hipòtesis utilitzades en aquest cas eren les següents:

Hipòtesi nul·la: No hi ha una diferència entre les mitjanes dels valors obtinguts en les proves de la memòria entre els pacients amb Parkinson's i les persones normals. És a dir  $\mu_{PD} = \mu_{NC}$

Hipòtesi alternativa: Hi ha una diferència entre les mitjanes dels valors obtinguts en les proves de la memòria entre persones amb Parkinson's i les persones normals. És a dir

$$\mu_{PD} \neq \mu_{NC}$$

Aquesta prova s'utilitza per determinar si hi ha una diferència significativa entre les mitjanes d'un paràmetre en dos poblacions tenint en compte el següent:

- la mitjana dels valors d'aquest paràmetre en diferents mostres (que tècnicament passa a tenir el nom d'estadística).
- la mida d'aquestes mostres (n)
- la variància que tenen per a aquesta característica ( $s^2$ ).

Com que en el paràmetre que s'ha estudiat en aquest cas (valors obtinguts en les proves de la memòria) no influeixen significativament altres factors, la variància de les poblacions és desconeguda i les dos mostres són independents (en el nostre cas, una persona amb Parkinson's no pot ser paral·lelament una persona sense patologia), s'ha

utilitzat una prova t de mitjanes per mostres independents (Veure annex p. 151)

Abans de tot, s'ha conduït la prova de Levene, per veure si la variància de les poblacions és igual o desigual (el coneixement d'aquesta dada és imprescindible per interpretar la prova t). Per aquesta finalitat he utilitzat el programa SPSS 20.0, una eina d'anàlisi estadística utilitzat per recerques professionals. Aquest programa l'utilitzaré per fer més d'un càlcul estadístic del treball, ja que permet evitar errors derivats del càlcul manual i a més evita les complicacions de conduir els tests d'aquesta manera.

Tot seguit, he utilitzat l'SPSS, per conduir els càlculs de la prova t explicats en l'annex (p. 151), ja que aquests, si són realitzats automàticament, són més ràpids i sovint també donen resultats més precisos.

A més, aquest programa ens mostra el nivell de significació a partir del qual la hipòtesi nul·la pot ser refutada, o bé la probabilitat (p) d'aquesta hipòtesi (com s'ha mencionat prèviament si  $p \leq \alpha$ , sent  $\alpha = 0.05$  quasi sempre, hi ha suficient evidència per refutar la hipòtesi nul·la).

Per començar aquesta prova, he executat el comandament següent:

```
T-TEST GROUPS=grupo(0 1)
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=megaZ_M
```

Resultats:

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
megaZ_M	Se han asumido varianzas iguales	10,342	,002
	No se han asumido varianzas iguales		

Estadísticos de grupo					
	grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
megaZ_M_RAVLT_tot_recup	control	34	,0068	,91936	,15767
	PD	90	-,7807	1,44654	,15248

Prueba de muestras independientes		
		t
megaZ_M_RAVLT_tot_recup	Se han asumido varianzas iguales	2,953
	No se han asumido varianzas iguales	3,590

Prueba de muestras independientes				
		Prueba T para la igualdad de medias		
		gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
megaZ_M_RAVLT_tot_recup	Se han asumido varianzas iguales	122	,004	,78743
	No se han asumido varianzas iguales	93,325	,001	,78743

Anàlisi dels resultats i conclusió:

El resultat de la prova de Levene ha indicat que la hipòtesi que afirma que les variàncies són iguals (hipòtesi nul·la) té un 0.002, o bé 0.2% de probabilitat d'ocórrer. En la majoria de recerques, incloent-hi les recerques mèdiques, normalment és rebutja una hipòtesi quan la seva probabilitat és de 0.05 o menys. Té sentit, doncs segons les lleis de

probabilitat, un esdeveniment que té menys de 0.05 d'ocórrer és considera poc usual. En aquest cas, doncs, és segur assumir que les variàncies no són iguals en les dues poblacions.

El valor  $t_1$  calculat amb aquesta assumptió és 3,590, i la hipòtesi nul·la pot ser refutada a partir del nivell de significança de 0,1%.

Com  $0,1\% < 5\%$ , o bé, si analitzem les probabilitats,  $0.001 < 0.05$ , hi ha suficient evidència per refutar la hipòtesi nul·la a nivell de significança de 5% i afirmar que hi ha una diferència significant entre les mitjanes dels valors de les proves de la memòria dels pacients amb Parkinson's i dels individus normals.

Així mateix, és pot veure que la mitjana dels valors en aquestes proves de la mostra PD (-0,7807) és menor que la mitjana de la mostra NC (0.0068).

Ajuntant aquests dos resultats, s'arriba a la conclusió següent: Hi ha suficient evidència per concloure que el rendiment en les proves de la memòria és pitjor en els pacients amb Parkinson's que en les persones normals (i, per tant, les persones amb Parkinson's tenen un dèficit de la memòria respecte persones sanes). La hipòtesi d'aquest disseny queda verificada.

Cal mencionar que també és podria veure que els pacients amb Parkinson's rendeixen pitjor en les proves de memòria executant una altra prova de mitjanes, tot i que aquesta hauria de ser realitzada manualment.

En aquest cas la diferència estaria en tan sols en les hipòtesis i en els valors  $t$ . La hipòtesi alternativa en aquest cas serà  $\mu_{pd} < \mu_{nc}$  i la nul·la  $\mu_{pd} \geq \mu_{nc}$ . El valor  $t_1$  de la prova en aquest cas serà negatiu ( $t = -3.590$ ) i la regió de rebuig també serà negativa ( $t_0 = -1.96$  per  $\alpha = 0.05$ ). Com és pot veure,  $t_1 < t_0$ , de manera que hi ha suficient evidència per refutar la hipòtesi nul·la i suportar la alternativa: els pacients amb la malaltia de Parkinson's rendeixen pitjor en les proves de la memòria que les persones normals. Aquest càlcul, però, no és del tot necessari.

## Disseny experimental N<sup>o</sup> 2.

Verificació de la relació entre l'estructura de l'hipocamp i la funció de la memòria.

Objectiu:

Observar si hi ha una relació entre l'hipocamp i la memòria.

Hipòtesis:

Pot ser hi hagi una relació entre l'hipocamp i la memòria.

Variables:

Variable independent: Volum de l'hipocamp

Variable dependent: Valors de les proves de la memòria

Materials i mètodes:

Per a aquest disseny experimental s'han utilitzat les mateixes dades que per l'anterior. La metodologia de la seva obtenció també ha sigut la mateixa.

En quant als mètodes, per demostrar la hipòtesi d'aquest disseny només calia establir una correlació entre el volum dels hipocamps i els valors obtinguts en les proves de la memòria. Aquesta correlació s'ha calculat la fórmula de la correlació de Pearson (càlcul realitzat per SPSS) i s'ha presentat utilitzant una línia de regressió (una recta on el pendent i el terme independent de la seva de la seva equació explícita de  $y = mx + b$  on  $m$  i  $b$  venen determinades per (1)). En els anàlisis de correlació realitzats utilitzaré aquesta línia per representar la correlació entre dues variables.

$$(1) \quad m = \frac{n\sum xy - (\sum x)(\sum y)}{n\sum x^2 - (\sum x)^2} \quad b = \bar{y} - m\bar{x} = \frac{\sum y}{n} - m \frac{\sum x}{n}$$

La significació d'aquesta correlació s'estableix mitjançant un test d'hipòtesi, utilitzant la prova  $t$  – un test semblant al utilitzat per saber si hi ha diferència entre les mitjanes de dues poblacions estadísticament (Veure p.151), solament que en aquest cas el valor  $t$  és calcula d'una manera diferent (Doc. 18):

$$t = \frac{r}{\sigma_r} = \frac{r}{\sqrt{\frac{1-r^2}{n-2}}}$$

Doc. 18. Fórmula per calcular el valor  $t$  per la prova de la significació de la correlació.  $r$  és el valor de la correlació i  $n$  el nombre de parells de dades correlacionades entre si.

La significança / probabilitat (Valor Sig.), que en aquest disseny experimental serà indicat pel programa SPSS, fa referència als casos en els que la correlació pot no ser-hi, en realitat, significant. És a dir, una significació de .010 ens indicaria, per exemple, que en 1% dels casos la correlació entre les dues variables que hem establert pot no ser significant. Com en totes les proves d'hipòtesi, el nivell de significació mínim és de 0.05. És a dir, s'admet com a màxim que la correlació no sigui significant en 5% dels casos (probabilitat d'error de 5%), però no més.

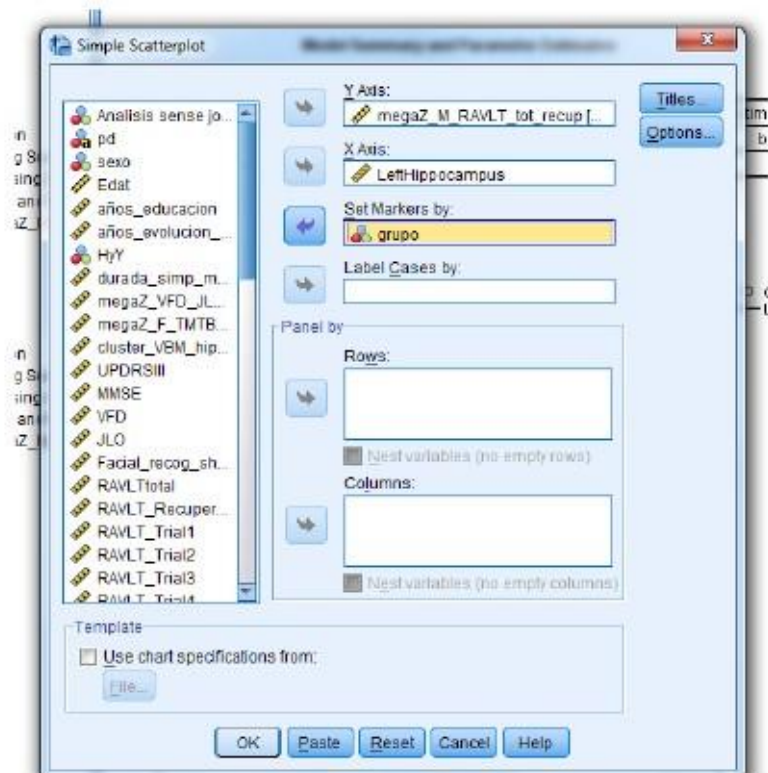
Per realitzar les diagrames de dispersió amb les línies de regressió i els càlculs de correlació en el programa de SPSS 20.0, s'executen en ell els comandaments següents:

```
GRAPH  
  /SCATTERPLOT(BIVAR)=megaZ_M WITH LeftHippocampus  
  /MISSING=LISTWISE.  
CORRELATION /VARIABLES = LeftHippocampus megaZ_M /PRINT = TWOTAIL SIG.
```

```
GRAPH  
  /SCATTERPLOT(BIVAR)=megaZ_M WITH RightHippocampus  
  /MISSING=LISTWISE.  
CORRELATION /VARIABLES = megaZ_M RightHippocampus /PRINT = TWOTAIL SIG.
```

Aquests diagrames estaran formats per punts que representen els valors del volum d'hipocamp (Valor X) i de la puntuació de la memòria (Valor Y) de tots els individus, corresponent cada punt a un individu concret. La línia de regressió, al seu torn, és la recta que més s'ajusta en aquests punts i que, en certa manera, indica la seva "tendència" (per exemple, per cada unitat que augmenta X, la Y augmenta / disminueix tantes unitats).

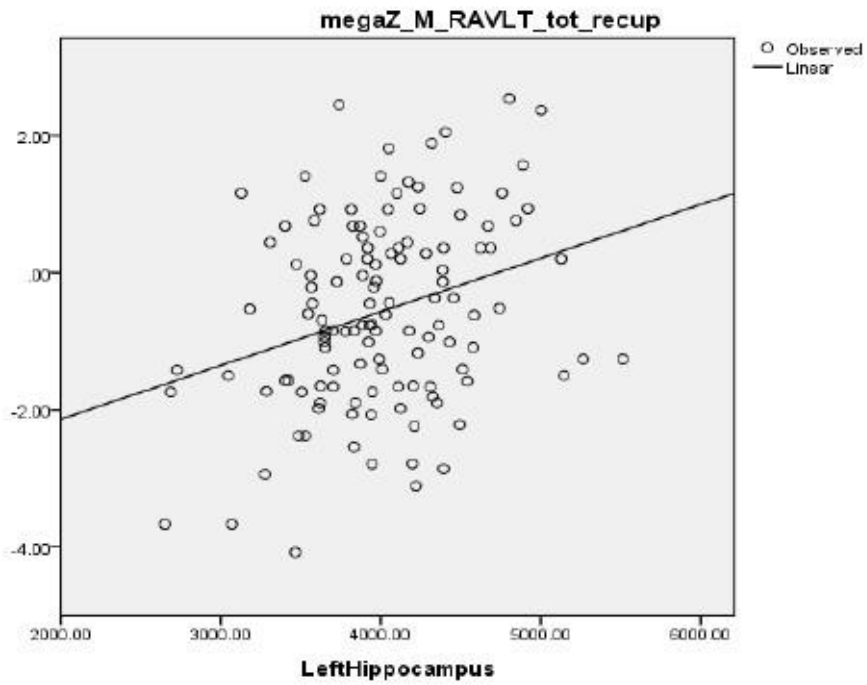
També és pot veure la correlació entre les proves de memòria i el volum de l'hipocamp segons els grups, fent un diagrama de dispersió utilitzant el grups com a marcadors i després generant dues línies de regressió sobre els dos tipus de punts (els formats pels valors pertanyents al grup de PD i els pertanyents al grup de NC) d'aquest diagrama. Això és pot fer molt fàcilment donant-li una configuració determinada en el programa SPSS (representada en la imatge a continuació).



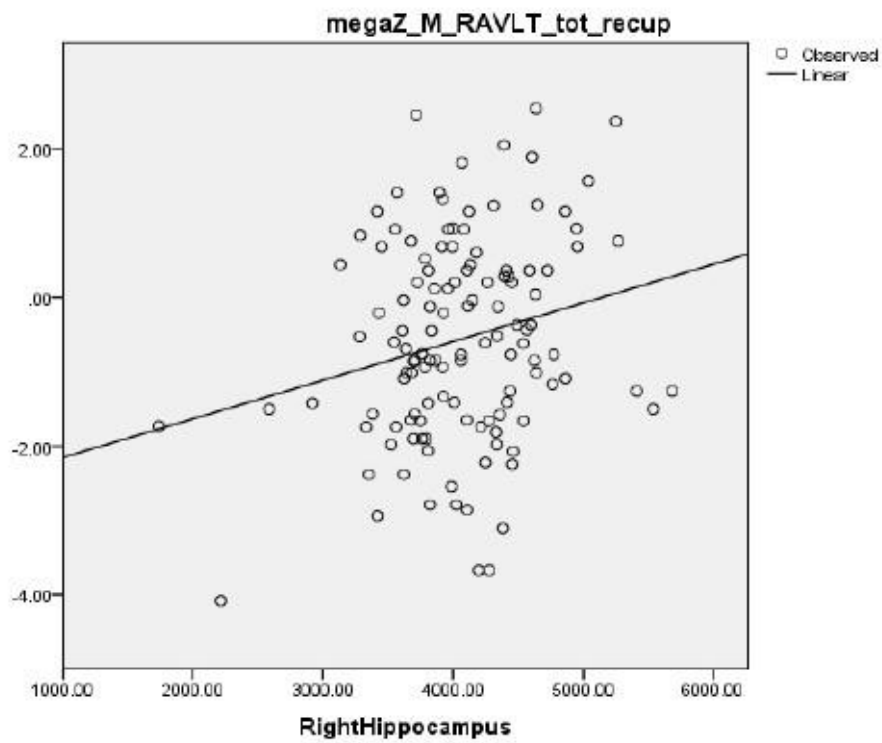
Doc. 19. Configuració de l'SPSS per crear un diagrama de dispersió amb línies de regressió per cada grup.

Per incrementar la precisió dels resultats, s'utilitzarà també la representació dels valors i de les línies de regressió utilitzant aquesta configuració.

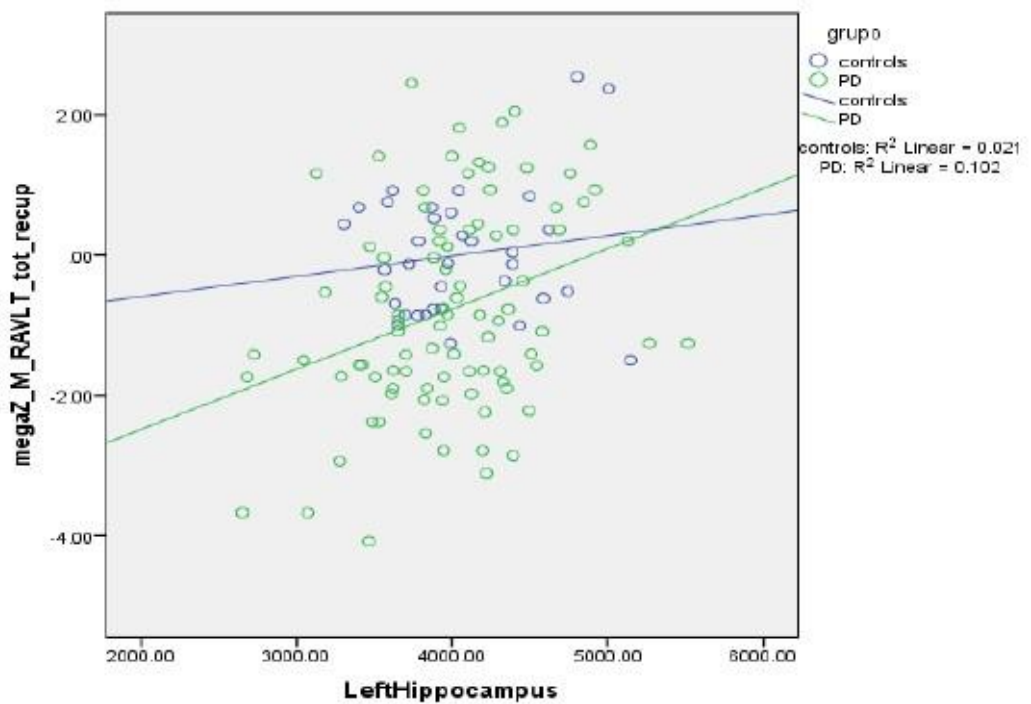
Resultats:

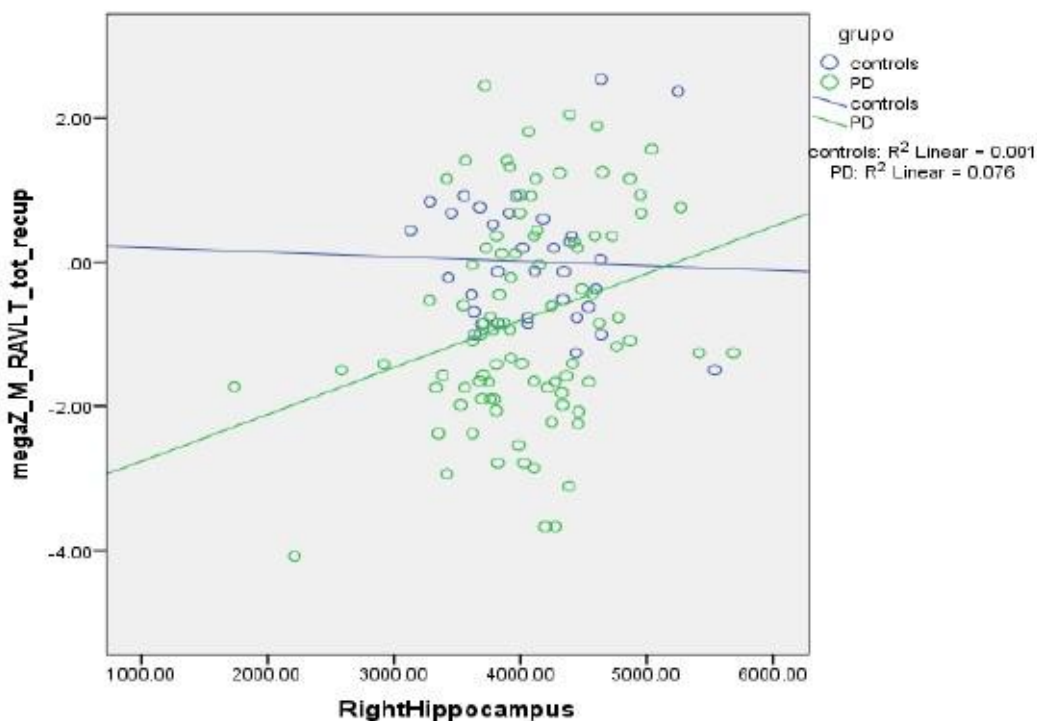


		LeftHippocampus	megaZ_M_RAVLT_tot_recup
LeftHippocampus	Pearson Correlation	1.00	.30
	Sig. (2-tailed)		.00
	N	125	124
megaZ_M_RAVLT_tot_recup	Pearson Correlation	.30	1.00
	Sig. (2-tailed)	.00	
	N	124	124



			megaZ_M_RAVLT_tot_recupRightHippocampus
megaZ_M_RAVLT_tot_recup	Pearson Correlation		1.0022
	Sig. (2-tailed)		.01
	N		124124
RightHippocampus	Pearson Correlation		.22100
	Sig. (2-tailed)		.01
	N		124125





#### Anàlisi dels resultats:

Ajuntant les dues mostres (PD i NC) en una i correlacionant els valors dels volums dels hipocamps i els valors obtinguts en les proves de memòria es pot observar una correlació positiva ( $r = 0.3$  i  $r = 0.22$ ). Malgrat aquesta no ser forta, és significant tal i com els tests de significació de correlació ho demostren (Sig. = 0.000 i Sig. = 0.001, fet que implica que la hipòtesi nul·la (“No hi ha correlació significant”) només és certa en uns 0,0% i 0,1% dels cassos, o bé que gairebé en un 100% dels cassos aquesta correlació és significant). Ara bé, si els individus es separen per mostres, és pot veure que tant en els PD com en els NC hi ha una correlació positiva entre el volum de l'hipocamp esquerre i la memòria, però en els NC la correlació entre el volum del hipocamp dret i memòria és negativa (i gairebé inexistent,  $r_2 = 0.001$ ). A primera vista això semblaria implicar que és l'hipocamp esquerre el que té paper en la memòria mentre que el dret no.

Per veure a que es degut aquest resultat, vaig mirar les condicions en els que l'experiment ha sigut portat a terme. La primera condició que em va atreure l'atenció era el conjunt de proves utilitzades en mesurar la memòria, proves que reben el nom codificat de “RAVLT”. Aquestes proves consistien, bàsicament, en recordar paraules, i clarament allò que registraven era la memòria, però feien una èmfasi més sobre l'aspecte verbal d'aquesta.

El coneixement d'aquest fet m'ha permès extreure una conclusió tècnicament més

correcta: l'hipocamp esquerre té un paper en memòria de tipus més verbal. Aquesta conclusió la he pogut reforçar mitjançant la recerca bibliogràfica sobre altres estudis que s'han fet sobre aquesta estructura i que han arribat a conclusions similars [42, 67]. Ara bé, no hi ha hagut cap estudi que demostrï que hi hagi relació entre el volum de l'hipocamp dret i la memòria verbal, i les dades del nostre estudi semblen comprovar-ho: analitzant la correlació entre les puntuacions en les proves de la memòria i el volum de l'hipocamp dret en NC en SPSS el resultat és el següent:

Correlations		RightHippocampus
megaZ_M_RAVLT_tot_recup	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-.04 .84 34

La correlació entre les dues variables és -0.04, gairebé nul·la, i la hipòtesi de que pugui no haver-hi cap correlació significant només pot ser rebutjada al nivell de significança de 84%, molt superior al 5%. És a dir, només en un 16% dels cassos hi ha correlació significant, i en un 84% dels cassos aquesta és insignificant.

A més, el coeficient de determinació d'aquesta correlació ( $r^2$ ) és 0.001, fet que indica que solament un 0,1% de variació en les puntuacions de les proves de la memòria poden ser explicades per variació en el volum de l'hipocamp dret. És possible que la petita correlació negativa que s'observa entre els valors de les proves de la memòria i el volum de l'hipocamp dret en la mostra control, doncs, segurament estigui provocada per un error.

Però en els pacients amb Parkinson's si hi existeix una correlació positiva significant entre volum de l'hipocamp dret i puntuacions en la prova de memòria ( $r = 0.23$ , Sig. = 0.001). L'explicació d'aquest fet que he considerat ser adequada és que segurament aquesta correlació pugui estar degut al fenomen de la plasticitat sinàptica: amb la malaltia del Parkinson, com amb qualsevol malaltia que causi demència, hi ha una destrucció de neurones que participen en la memòria. Potser per la destrucció d'aquestes neurones en determinades zones del cervell (com en l'hipocamp esquerre) les neurones de l'hipocamp dret hagin passat a dur a terme la funció de les neurones destruïdes. És a dir, al reduir-se el volum de l'hipocamp esquerre amb la progressió de la malaltia en els PD, l'hipocamp dret ha passat a exercir part de les seves funcions (Veure Plasticitat Sinàptica, p. 21 ).

A partir d'aquesta anàlisi, es pot arribar a la conclusió següent: el volum de l'hipocamp esquerre es correlaciona amb els resultats de les proves de la memòria (amb l'èmfasi sobre l'aspecte verbal d'aquesta), i el volum de l'hipocamp dret també té aquesta correlació en els pacients amb Parkinson's. L'hipocamp esquerre té un paper en la memòria (de tipus verbal) i l'hipocamp dret, en determinades condicions, també.

L'hipocamp, doncs, té relació amb la memòria (verbal). La hipòtesi d'aquest disseny experimental queda verificada.

## Disseny experimental N<sup>o</sup> 3.

Estudi de la reducció del volum de l'hipocamp com a causa del pitjor rendiment dels pacients amb Parkinson's en les tasques de la memòria.

### Objectiu:

Comprovar si el pitjor rendiment dels pacients amb Parkinson's en les proves de la memòria pot ser explicat per la disminució del volum de l'hipocamp d'aquests pacients.

### Hipòtesis:

Potser els volum de l'hipocamp en les persones amb Parkinson's siguin menor que en persones sanes, i això expliqui el pitjor rendiment de les persones amb Parkinson's en les proves de la memòria.

### Variables:

Variable independent: Grup d'individus (Individus sans o amb Parkinson's Disease)

Variable dependent: Volum de l'hipocamp

### Materials i mètodes:

El material utilitzat i el procediment emprat per obtenir-ho són els mateixos que en el cas dels dos dissenys experimentals anteriors.

En quant al mètode, havent vist que les persones amb Parkinson's rendeixen pitjor en les proves de la memòria que les persones sanes, per verificar si el pitjor rendiment dels pacients amb Parkinson's és degut a la disminució del volum de l'hipocamp s'hauria de que existeix una diferència entre les mitjanes del volum de l'hipocamp en les persones normals i les persones amb la malaltia de Parkinson's.

Ara bé, en aquest cas, en fer les anàlisis estadístiques s'ha de tenir en compte una covariable, el volum intracranial, ja que és lògic que quant més gran sigui el crani d'una persona, més gran seran les estructures contingudes dins d'aquest. Per a aquesta raó, s'utilitzarà un càlcul estadístic anomenat anàlisi de variància univariant amb covariables (ANCOVA).

El procediment d'aquest càlcul és semblant al test t de diferència de mitjanes, amb una diferència en la manera del plantejament de les hipòtesis que s'analitzen i en la distribució que s'utilitza: en aquest cas, en comptes de la distribució t, s'utilitza la distribució F.

Per realitzar aquest càlcul, s'executen en l'SPSS els comandaments següents:

```
UNIANOVA RightHippocampus BY grupo WITH IntraCranialVol  
/METHOD=SSTYPE(3)  
/INTERCEPT=INCLUDE  
/EMMEANS=TABLES(grupo) WITH(IntraCranialVol=MEAN)  
/PRINT=HOMOGENEITY DESCRIPTIVE
```

/CRITERIA=ALPHA(.05)  
/DESIGN=IntraCranialVol grupo.

UNIANOVA LeftHippocampus BY grupo WITH IntraCranialVol  
/METHOD=SSTYPE(3)  
/INTERCEPT=INCLUDE  
/EMMEANS=TABLES(grupo) WITH(IntraCranialVol=MEAN)  
/PRINT=HOMOGENEITY DESCRIPTIVE  
/CRITERIA=ALPHA(.05)  
/DESIGN=IntraCranialVol grupo.

Resultats:

Pruebas de los efectos inter-sujetos					
Variable dependiente: RightHippocampus					
Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	6082222,641 <sub>a</sub>	2	3041111,321	10,138	,000
Intersección	7708215,229	1	7708215,229	25,697	,000
IntraCranialVol	6006920,433	1	6006920,433	20,026	,000
grupo	164402,858	1	164402,858	,548	,461
Error	36595332,159	122	299961,739		
Total	2099718566,000	125			
Total corregida	42677554,800	124			

Pruebas de los efectos inter-sujetos					
Variable dependiente: LeftHippocampus					
Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	2412524,992 <sub>a</sub>	2	1206262,496	4,834	,010
Intersección	13413472,224	1	13413472,224	53,752	,000
IntraCranialVol	2249976,749	1	2249976,749	9,016	,003
grupo	233328,808	1	233328,808	,935	,335
Error	30444237,808	122	249542,933		
Total	2039101630,000	125			

Total corregida	32856762,80 0	124			
-----------------	------------------	-----	--	--	--

a. R cuadrado = ,073 (R cuadrado corregida = ,058)

### Anàlisi dels resultats:

Aquests resultats m'han sigut un tant sorprenents: tot i considerar la variable del volum intracranial (que és una covariable significativa, ja que com és pot observar hi ha un 99,7% de probabilitat que influèncii en les mitjanes en l'hipocamp esquerre, i un 100% en el cas de l'hipocamp dret), el test ANCOVA ha indicat que no hi ha una diferència significativa entre la mitjana dels volums ni de l'hipocamp dret ni del esquerre entre les persones amb la patologia i les persones sense. La diferència entre les mitjanes només és significativa a partir dels nivells de significació de 46,1% i 33,5%, molt allunyats del nivell de 5% utilitzat en la recerca clínica. O bé, en altres paraules, hi ha un 46,1% i 33,5% de probabilitat que no hi hagi diferència entre els volums dels hipocamps esquerre i dret, respectivament, entre les persones normals i persones amb Parkinson's.

Per l'altra banda, aquest fet és bastant comprensible. Les regions del cervell no funcionen en isolació, si no que formen xarxes neuronals entre sí. En cada xarxa, les neurones estan sincronitzades entre sí, i, pel que sembla, cada una d'aquestes xarxes és responsable d'una funció determinada (opinió d'una especialista del grup de neuropsicologia). Així, la reducció del rendiment en una funció realitzada per tota la xarxa no sempre pot ser explicat per la reducció del nombre de neurones d'una regió d'aquesta xarxa.

En aquest cas, òbviament, la xarxa examinada és la responsable de la memòria. L'hipocamp, com s'ha pogut veure, forma una part d'aquesta (ja que té un paper en la memòria), però no és l'única estructura que ho fa, perquè no pot explicar el dèficit que tenen els pacients amb Parkinson's en la memòria respecte a les persones normals. Així, hi ha d'haver altres estructures en aquesta xarxa (responsable de la funció de la memòria) el deteriorament de les quals pugui explicar aquest dèficit.

La conclusió general que és pot extreure d'aquesta anàlisi estadística és: Els pacients amb Parkinson's no tenen el volum de l'hipocamp més petit que els individus

Pàgina 60 - Com controla el cervell les funcions mentals superiors.

normals (no hi ha una diferència en els volums dels hipocamps dels PD i NC significativa), de manera que hi ha d'haver una altra estructura que expliqui el seu baix rendiment en proves de la memòria respecte la mostra control. La hipòtesi d'aquest disseny, doncs, queda rebutjada.

L'hipocamp, doncs, participa en la funció de la memòria, però no és la única que ho fa.

Una nova hipòtesi. Introducció a l'estudi de la relació d'estructures subcorticals de Cerebel i Amígdala a la funció de la memòria.

---

Les conclusions dels estudis realitzats anteriorment m'han portat a la formulació d'una altra hipòtesi: és possible que hi hagin altres estructures, apart de l'hipocamp, que participin en el procés de la memòria. Per investigar aquesta hipòtesis, he decidit plantejar dos dissenys experimentals més. El primer, per abans de tot investigar si hi ha una altra estructura subcortical la variació del volum de la qual pugui explicar el pitjor rendiment que tenen les persones amb Parkinson's en les proves de la memòria, i el segon, per investigar si hi ha una estructura cortical que pugui explicar aquesta reducció del rendiment.

A partir de les dades obtingudes amb la recerca bibliogràfica, documentades en el marc teòric del treball, he pogut veure que el cerebel i l'amígdala són dues estructures que és situen sota el còrtex i que també participen en la funció de la memòria. És doncs ben probable que també hi hagi correlació entre els volums d'aquestes estructures subcorticals i els valors obtinguts en les proves. El primer disseny experimental (Disseny Experimental N.º 4), doncs, com a objectiu té investigar si és certa aquesta hipòtesi.

## Disseny Experimental N<sup>o</sup> 4.

Estudi de la relació d'estructures subcorticals de cerebel i amígdala a la funció de la memòria.

### Objectiu:

Detectar quines estructures subcorticals participen en la memòria (sense tenir en consideració de l'hipocamp).

### Hipòtesi:

És possible que hi hagin altres estructures subcorticals, apart de l'hipocamp, que participin en la funció de la memòria.

### Variables:

Independent: Volum de l'estructura en qüestió.

Dependent: Puntuació en les proves de la memòria (RAVLT).

### Materials i mètodes:

Per aquest disseny experimental, s'utilitzaran les imatges tridimensionals de l'encèfal d'individus normals (NC) i amb Parkinson's (PD) obtingudes amb ressonància magnètica estructural, així com els valors obtinguts en les proves cognitives dels individus que formen part d'aquests grups. El procediment utilitzat per l'obtenció d'aquestes dades és el mateix que he descrit en el disseny experimental N<sup>o</sup> 1 (p. 45). A partir de les imatges tridimensionals de ressonància magnètica és calcularà el volum de la matèria gris i blanca de dos estructures subcorticals – amígdala i cerebel - mitjançant la tècnica de la volumetria.

És realitzarà una correlació entre el volum de l'amígdala i el cerebel i les puntuacions obtingudes en les proves de la memòria (ja que mitjançant una recerca bibliogràfica prèvia s'ha pogut observar una relació entre aquestes estructures i la funció de la memòria). No s'analitzarà cap altre estructura subcortical perquè amb la recerca bibliogràfica que he realitzat, no he pogut trobar estudis suficientment significatius que demostrin que altres estructures, que no siguin l'hipocamp, l'amígdala o el cerebel, participin en la funció de la memòria.

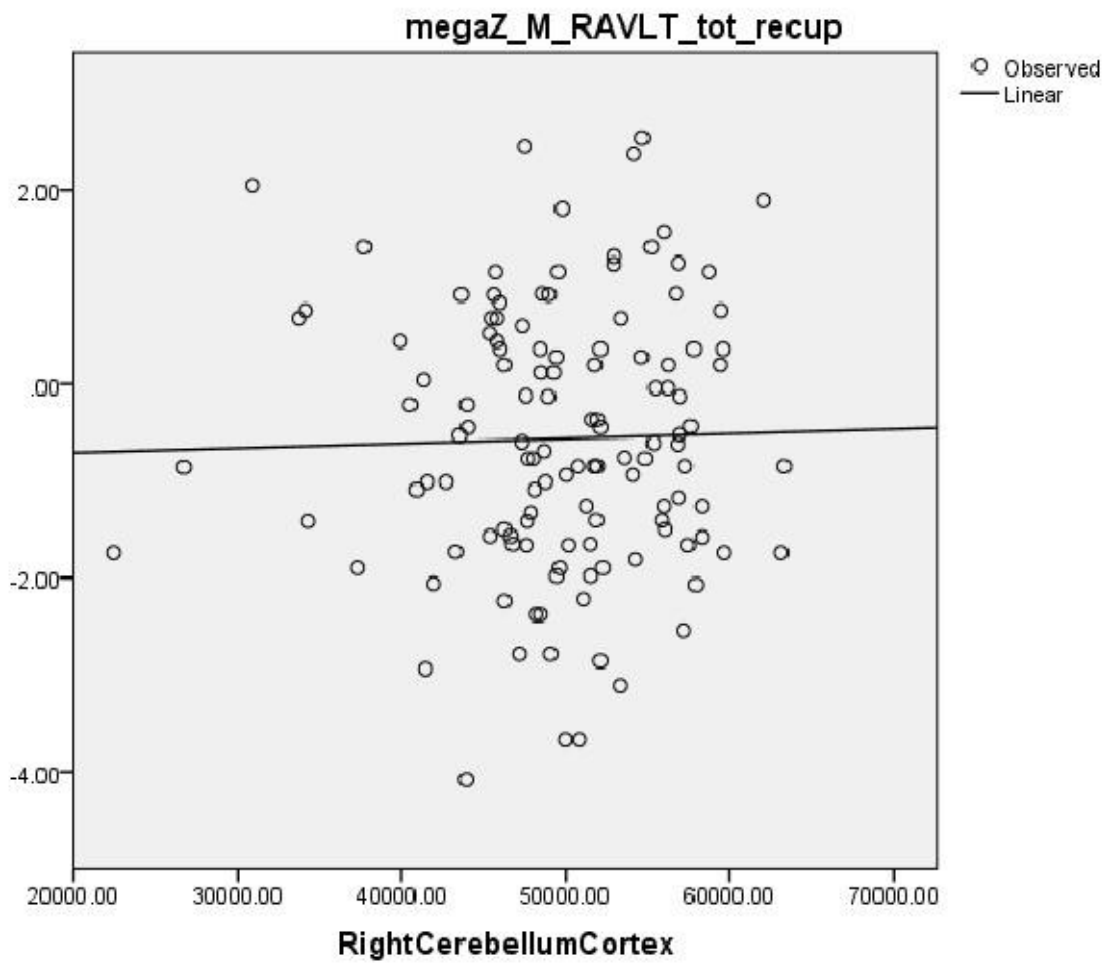
Pàgina 63 - Com controla el cervell les funcions mentals superiors.

Després, és realitzara un test de diferència ANCOVA (utilitzat prèviament en el disseny experimental N.º 3 – p. 57) en les mostres PD i NC per a les mitjanes del volum del cerebel dret, cerebel esquerre, amígdala dreta i amígdala esquerre, tenint en compte la covariable del volum intracranial. En el cas del cerebel, només és considerarà com el seu volum el volum de la matèria gris que aquest posseeix.

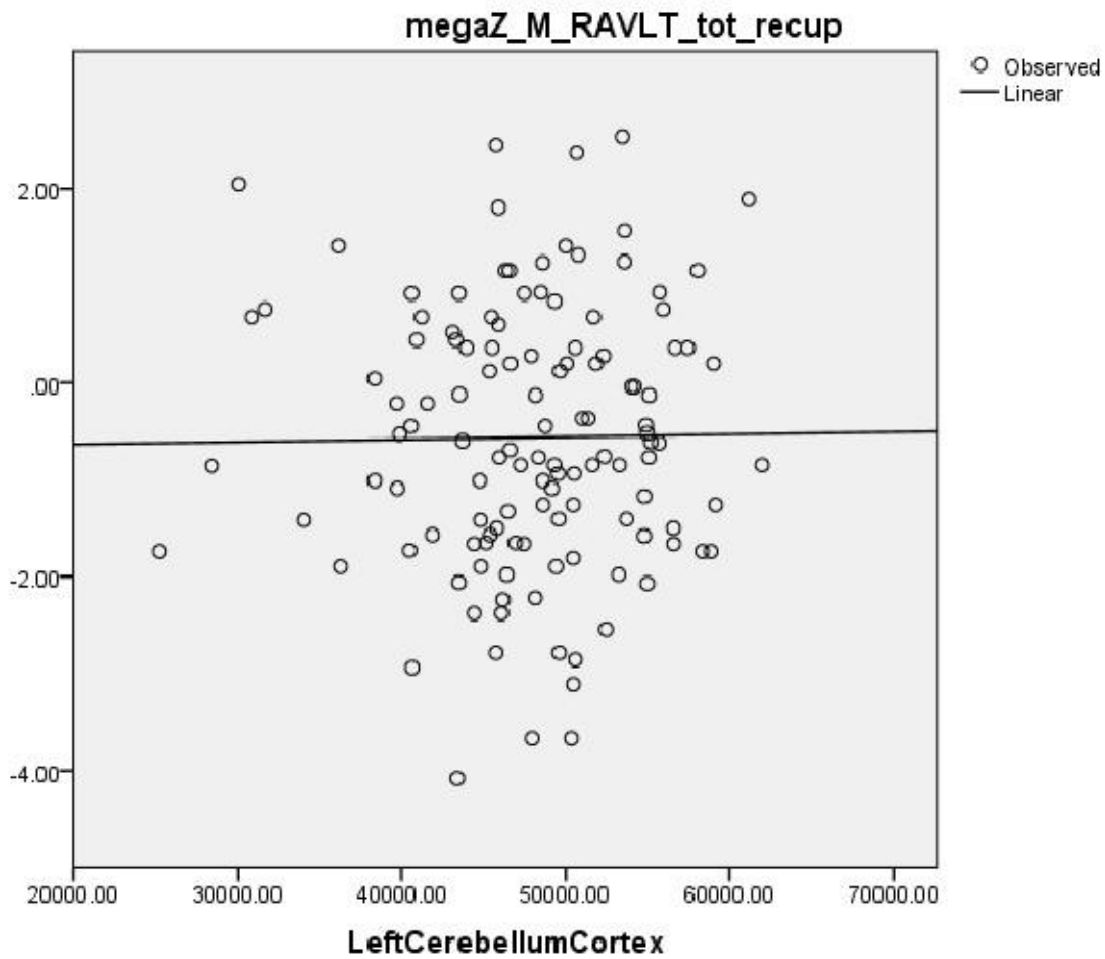
Finalment, s'observarà si hi ha una diferència en les mitjanes del volum de les estructures subcorticals en general, entre les dues poblacions (persones sanes i persones amb Parkison's disease).

Per a tots aquests càlculs s'utilitzarà el programa SPSS 20.0, descrit anteriorment.

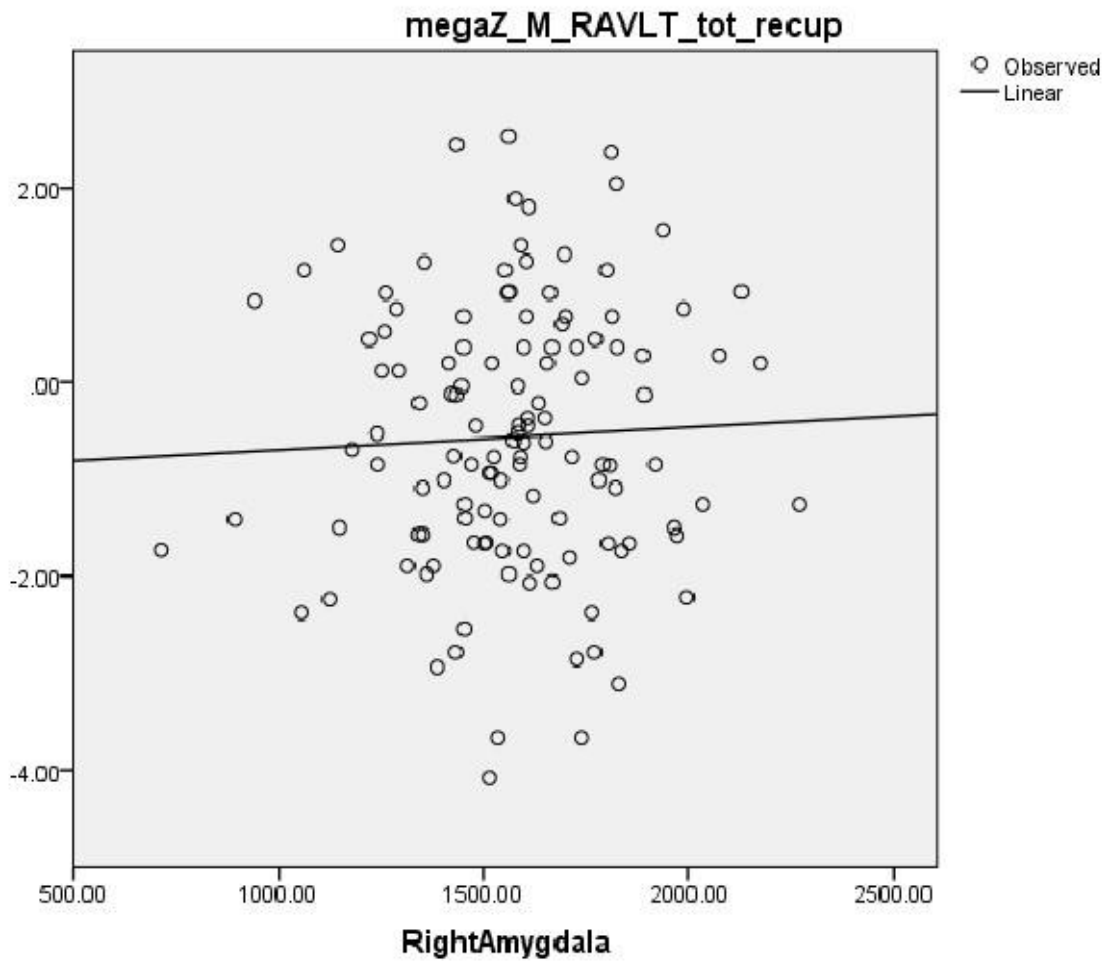
Resultats:



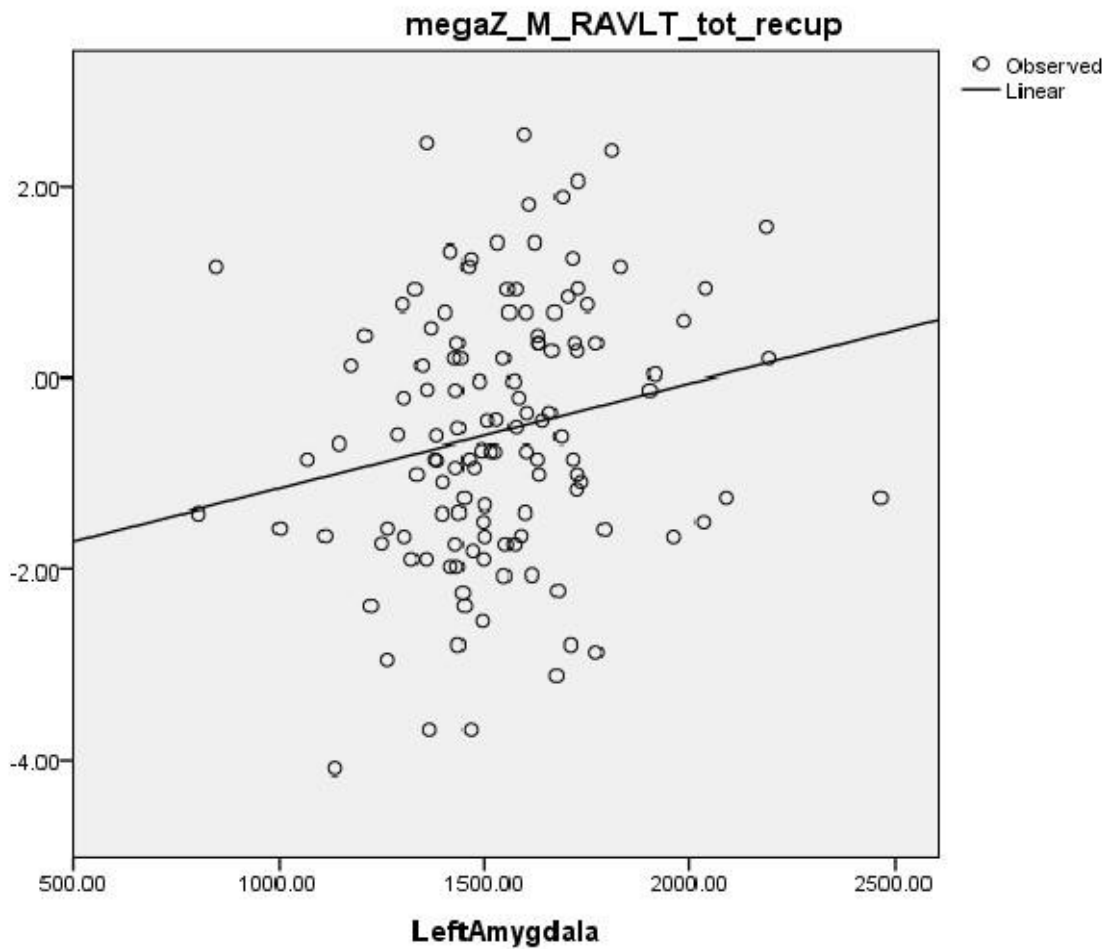
		RightCerebellumCortex	megaZ_M_RAVLT_tot_recup
RightCerebellumCortex	Pearson Correlation	1.00	.02
	Sig. (2-tailed)		.79
	N		124
	Pearson Correlation	.02	1.00
megaZ_M_RAVLT_tot_recup	Sig. (2-tailed)	.79	
	N	124	
			124



		megaZ_M_RAVLT_tot_recupLeftCerebellumCortex	
megaZ_M_RAVLT_tot_recup	Pearson Correlation	1.00	.01
	Sig. (2-tailed)		.89
	N	124124	
LeftCerebellumCortex	Pearson Correlation	.011	.00
	Sig. (2-tailed)	.89	
	N	124125	



		megaZ_M_RAVLT_tot_recup	RightAmygdala
megaZ_M_RAVLT_tot_recup	Pearson Correlation	1.00.04	
	Sig. (2-tailed)		.63
	N	124124	
RightAmygdala	Pearson Correlation	.63	124125
	Sig. (2-tailed)	.041.00	
	N	124125	



		LeftAmygdala	megaZ_M_RAVLT_tot_recup
LeftAmygdala	Pearson Correlation	1.00	.20
	Sig. (2-tailed)		.03
	N		124
	Pearson Correlation	.20	1.00
megaZ_M_RAVLT_tot_recup			
	Sig. (2-tailed)	.03	
	N	124	
			124

Pruebas de los efectos inter-sujetos					
Variable dependiente: RightCerebellumCortex					
Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	1449667635,771 <sup>a</sup>	2	724833817,886	18,944	,000
Intersección	695678635,891	1	695678635,891	18,182	,000

IntraCranialVol	1370206769, 908	1	1370206769, 908	35,810	,000
grupo	47830573,93 2	1	47830573,93 2	1,250	,266
Error	4668062779, 861	122	38262809,67 1		
Total	31499439459 9,000	125			
Total corregida	6117730415, 632	124			

a. R cuadrado = ,237 (R cuadrado corregida = ,224)

Pruebas de los efectos inter-sujetos					
Variable dependiente: LeftCerebellumCortex					
Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	1201744499, 644 <sub>a</sub>	2	600872249,8 22	16,393	,000
Intersección	753088520,8 59	1	753088520,8 59	20,546	,000
IntraCranialVol	1138320793, 308	1	1138320793, 308	31,056	,000
grupo	37735476,98 5	1	37735476,98 5	1,029	,312
Error	4471828477, 364	122	36654331,78 2		
Total	29318725045 4,000	125			
Total corregida	5673572977, 008	124			

a. R cuadrado = ,212 (R cuadrado corregida = ,199)

Pruebas de los efectos inter-sujetos					
Variable dependiente: LeftAmygdala					
Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.

Modelo corregido	776341,636 <sup>a</sup>	2	388170,818	6,920	,001
Intersección	1250810,501	1	1250810,501	22,299	,000
IntraCranialVol	749640,603	1	749640,603	13,364	,000
grupo	43934,485	1	43934,485	,783	,378
Error	6843289,164	122	56092,534		
Total	303130975,0 00	125			
Total corregida	7619630,800	124			

a. R cuadrado = ,102 (R cuadrado corregida = ,087)

Pruebas de los efectos inter-sujetos					
Variable dependiente: RightAmygdala					
Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	836010,523 <sup>a</sup>	2	418005,262	6,849	,002
Intersección	1225076,091	1	1225076,091	20,074	,000
IntraCranialVol	834594,604	1	834594,604	13,675	,000
grupo	7494,606	1	7494,606	,123	,727
Error	7445499,109	122	61028,681		
Total	316899757,0 00	125			
Total corregida	8281509,632	124			

a. R cuadrado = ,101 (R cuadrado corregida = ,086)

Tests of Between-Subjects Effects					
Dependent Variable: SubCortGrayVol					
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	14195796234,520 <sup>a</sup>	2	7097898117,260	25.853	,000
Intercept	10379461018,391	1	10379461018,391	37.805	,000
IntraCranialVol	13678862329,680	1	13678862329,680	49.823	,000
grupo	269969382,288	1	269969382,288	,983	,323

Error	33495018410 .280	122	274549331.2 32		
Total	37158216536 05.000	125			
Corrected Total	47690814644 .800	124			

a. R Squared = .298 (Adjusted R Squared = .286)

#### Anàlisi dels resultats i conclusions:

Mitjançant el conjunt de proves estadístiques efectuades anteriorment, s'ha pogut veure que la part esquerra de l'amígdala té una correlació amb els valors obtinguts en les proves de la memòria ( $r = 0.2$ , Sig. = 0.03, menor que els 0.05 utilitzats), mentre que l'amígdala dreta ( $r = 0.04$ , Sig. 0.63, superior als 0.05), no.

Així mateix, s'observa que en aquest cas, no hi ha una correlació significativa entre els valors de les proves de la memòria i el cerebel ( $r = 0.02$ , Sig. = 0.79 i  $r = 0.01$ , Sig. = 0.89, valors per l'hemisferi dret i esquerre d'aquesta estructura, respectivament).

Per l'altre banda, a un nivell de significació de 5%, no hi ha suficient evidència per suportar ni la hipòtesis de que la mitjana del volum de la amígdala esquerra, ni de l'amígdala dreta, ni del cerebel dret ni del cerebel esquerre dels pacients amb Parkinson's sigui diferent a la mitjana de volum d'aquestes estructures en persones normals. A un nivell de significació de 5%, no hi ha suficient evidència per afirmar, de fet, que la mitjana del volum de la matèria gris de les estructures subcorticals (en general) en els pacients amb patologia és diferent a la mitjana de les persones sanes.

Com no hi ha diferència significativa ni entre els volums de l'hipocamp ni entre els volums d'altres estructures subcorticals en els pacients amb Parkinson's en comparació als individus sans, haig d'arribar a la conclusió que el dèficit en les proves de la memòria que presenten aquests pacients no pot ser explicat per la variació del volum d'aquestes estructures.

La conclusió obtinguda en la investigació anterior dona pas a una nova hipòtesi: deu haver una estructura cortical que permeti explicar aquest dèficit: és possible que hi hagi una estructura cortical responsable de la memòria.

Per investigar-la, he plantejat un cinquè disseny experimental.

## Disseny experimental N° 5:

Detecció d'estructures corticals involucrades en la memòria.

### Objectiu:

Detectar les regions corticals que participen en la funció cognitiva de la memòria i la presència de les quals expliqui el dèficit que tenen en aquesta funció les persones amb Parkinson's.

### Hipòtesi:

És possible que existeixin zones corticals que participin en la funció cognitiva de la memòria. El gruix del còrtex d'aquestes zones potser és menor en les persones amb Parkinson's que en les persones sanes.

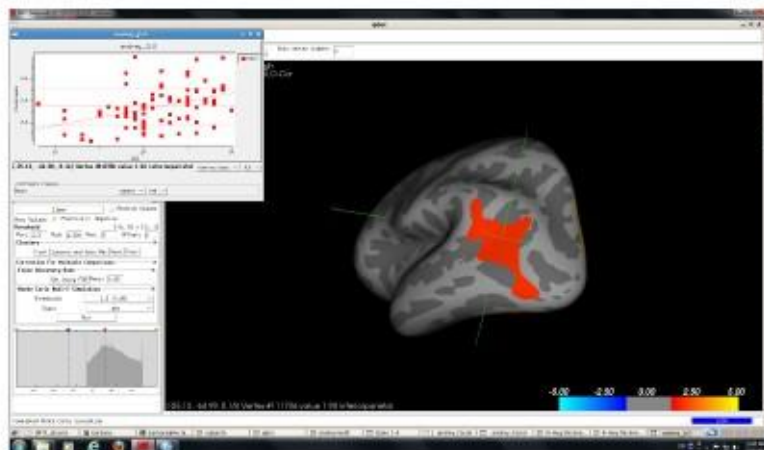
### Materials i mètodes:

Per a aquest experiment utilitzaré les dades de ressonància magnètica i de les proves cognitives dels individus de les dues mostres (NC i PD) obtingudes en el disseny experimental #1 (p. 45).

Abans de tot es realitzarà una prova ANCOVA per la diferència de les mitjanes dels volums corticals (tenint en compte la covariable del volum intracranial) entre la població amb Parkinson's i la població de persones sense patologia per veure si realment hi ha una diferència en les regions corticals entre les dues poblacions.

Després, en cas que aquesta indiqui que hi ha una diferència significant, s'investigarà la hipòtesi que existeixen estructures corticals responsable de la memòria amb més profunditat.

Per la investigació d'aquesta hipòtesi, s'analitzaran les regions corticals utilitzant el mètode d'anàlisi Cortical Thickness, que es realitzarà amb el programa Qdec 1.4, part de la biblioteca de eines de reconstrucció del còrtex cerebral a partir de dades de RM, Freesurfer.

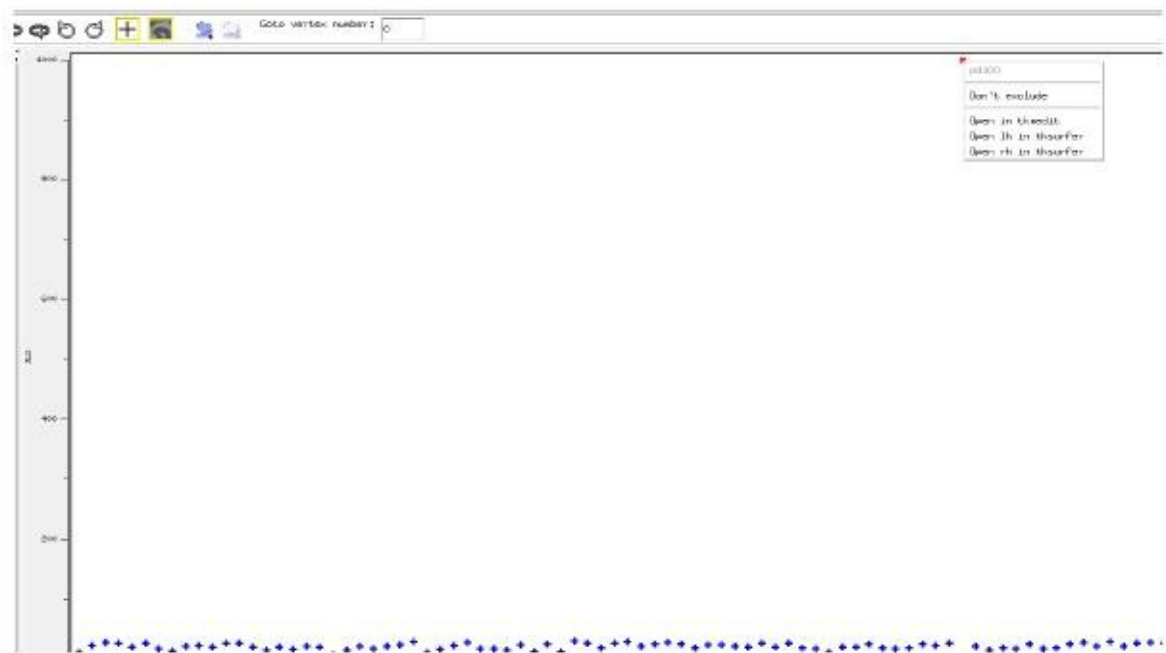


Primer el que faré és trobar zones corticals que és correlacionin amb els valors obtinguts en les proves de la memòria. Per a això, crearé un arxiu de dades .dat, que contindrà una taula on per columnes es trobaran separats les diferents variables per les quals cada individu té un determinat valor. Així mateix, a cada individu li correspondrà una fila d'aquesta taula.

En aquest cas, l'arxiu .dat utilitzat contindrà només dades de la puntuació de la prova RAVLT al cap dels cinc intents (puntuació total) i del volum cortical dels diferents individus del grup PD, ja que allò que pretenc demostrar amb aquest experiment és la existència d'estructures corticals relacionades amb la memòria la reducció de les quals pugui explicar el dèficit que tenen les persones amb Parkinson's respecte les persones normals (dèficit de memòria).

El arxiu amb dades, .dat, serà carregat en el programa Qdec. Tot seguit, els valors de les proves de memòria (RAVLT) i del volum cortical dels diferents individus podran ser visualitzats en una gràfica. Els valors que és troben molt per sobre o per sota del "núvol" de valors principals poden ser exclosos de l'anàlisi estadística si fa falta i si el nombre d'individus de la mostra és suficientment gran, ja que, de no ser exclosos, podrien distorsionar els resultats de l'anàlisi.

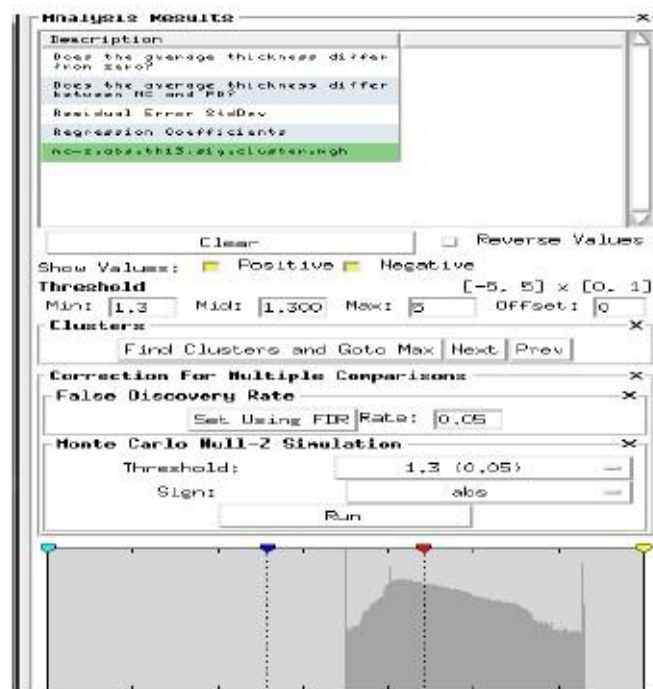
Un cop feta aquesta anàlisi preliminar de les dades a nivell gràfic, és planteja un disseny del càlcul en l'apartat del programa titulat "Design". S'indica un nom al disseny, l'aproximació de les dades visuals, l'hemisferi del cervell sobre el qual volem fer l'anàlisi estadística, la variable que volem correlacionar (amb regions corticals) i factors que considerem que influeixen en aquesta correlació o covariables.



Doc. 21. Exclusió d'un outlier (valor extrem) dels valors d'una prova cognitiva (posicionat a dalt i a la dreta) (Font: Imatge pròpia).

En aquest cas elegim com a variable depenent les puntuacions totals en la prova RAVLT i fem l'anàlisi sense covariables.

Un cop feta aquesta correlació, s'aplica un filtre de post-processament per tal que es visualitzin solament les zones que tinguin una correlació significant (correlació que és significant en uns 95% o més dels cassos), especificant el límit baix del treshold del programa a 1.3, valor que correspon a  $\alpha = 0.05$  (nivell de significança de 95% - veure Annex p. 151 ), i aplicant la simulació Monte Carlo Null-Z també amb un treshold de 1.3 (0.05).



Doc. 22. Post-Processament un cop feta la correlació. (Font: Imatge pròpia)

Fet tot aquest procediment, se'ns apareixeran visualitzades les zones del cervell que correlacionen amb la memòria (memòria amb una èmfasi sobre l'aspecte verbal, ja que s'utilitzen les puntuacions de la prova de RAVLT). Aquestes visualitzacions les representaré en un model del cervell "realista" i un altre "inflat", i les exportaré com imatges en format .jpg. Els colors d'aquestes imatges indiquen la força de la correlació i la direcció de la correlació – els colors càlids indiquen una correlació positiva, i el freds, negativa. El color gris indica que no hi ha cap correlació.

Un cop feta aquesta primera part, és farà una prova t de diferència de mitjanes, descrita anteriorment (Veure Annex p. 151), entre els pacients amb Parkinson's i la mostra control.

Aquest cop es aquesta prova es farà servir d'una manera diferent: s'utilitzarà per detectar regions del còrtex de les dues poblacions (normals i pacients) que presentin diferència significant i visualitzar-les (i no per comprovar estadísticament si hi ha diferència significant entre les mitjanes o no).

Per a aquest procediment s'utilitzarà un arxiu .dat que contingui dades d'individus tant de la mostra PD com de NC amb els seus valors respectius de la prova de memòria RAVLT i del gruix del còrtex.

Tot seguit, s'aplicarà el filtre de significació (amb el qual s'eliminaran totes les zones diferents entre les dues mostres, el valor p de les qual sigui menor que  $\alpha = 0.05$  (Veure p. 151, p.153 per la definició de  $\alpha$ )) mitjançant la utilització del límit de treshold i la simulació de Monte Carlo Null-Z amb els valors mínims de treshold de 1.3 (que corresponen a  $\alpha=0.05$ ). Aquest procediment em permetrà observar zones corticals dels individus normals i d'individus amb Parkinson's que presentin una diferència estadísticament significativa entre elles.

Finalment, utilitzaré una eina d'anàlisi gràfica per superposar les imatges obtingudes amb els procediments anteriors (solament les basades en el model del cervell "inflat") per detectar les regions del còrtex que correlacionin amb la memòria i siguin diferents en els pacients amb Parkinson's respecte individus normals. La presència d'aquestes regions permetrà explicar, doncs, la diferència en la puntuació de les proves de la memòria que existeix entre la població sana i la població dels pacients amb Parkinson's.

Cal mencionar que en realitat aquest procediment (detecció de les regions del còrtex que correlacionin amb la memòria i siguin diferents en els pacients amb Parkinson's respecte els individus normals), s'hauria de realitzar, si la investigació es realitzés a un nivell més professional, amb una eina diferent, segurament amb una eina que permeti calcular la posició d'aquestes regions i la seva correlació (i diferència) matemàticament. No obstant, al no disposar jo de la formació adequada per saber conduir aquest tipus d'anàlisis correctament, vaig decidir utilitzar la solució amb la que estic familiaritzat i la que em va semblar més adequada en aquest cas.

## Resultats:

Prova ANCOVA per la diferència de les mitjanes dels volums corticals:

Tests of Between-Subjects Effects

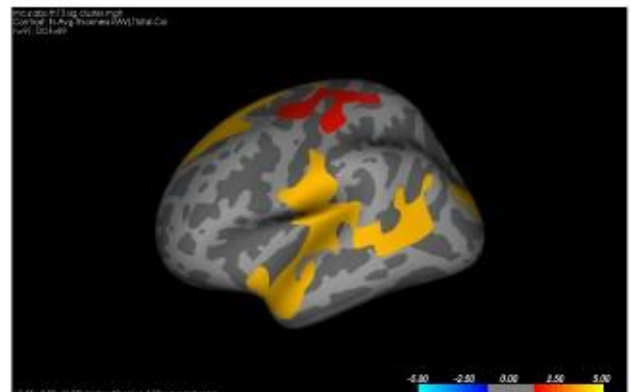
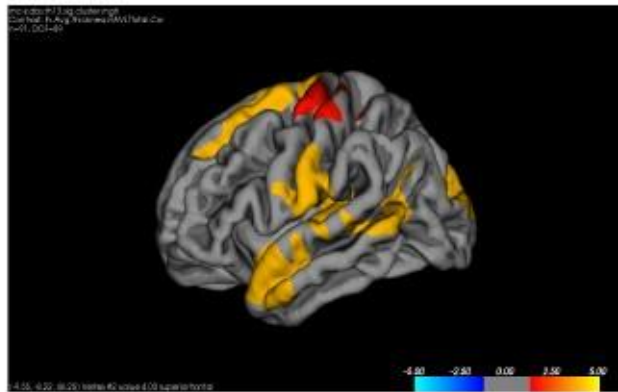
Dependent Variable: CortexVol

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
IntraCranialVol	76058055555 .403	1	76058055555 .403	60.405	.000
grupo	5872049430. 257	1	5872049430. 257	4.664	.033

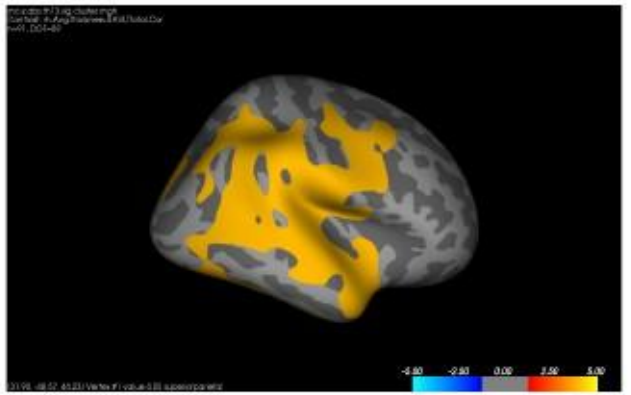
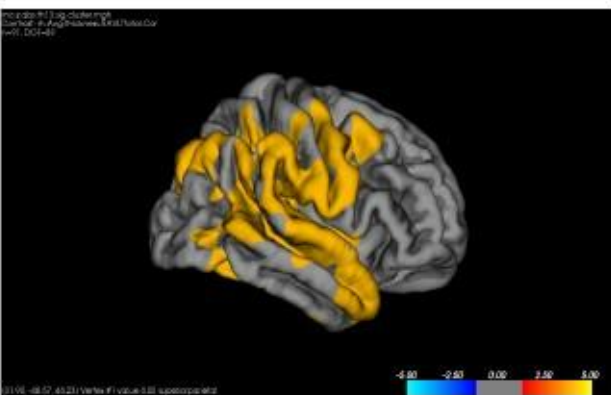
Correlació entre la puntuació de les 5 proves de RAVLT (RAVLT total) i diferents zones del còrtex:

Visió lateral:

Hemisferi Esquerre:

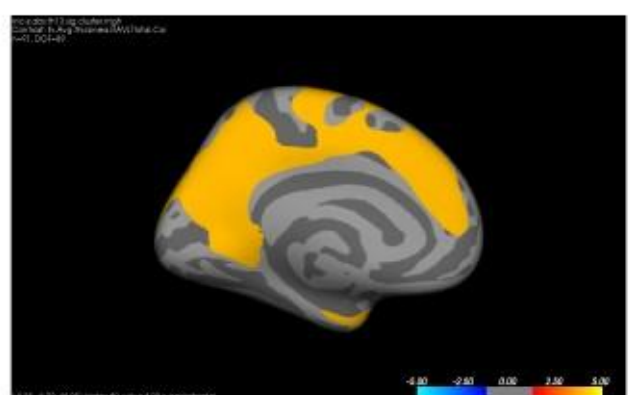
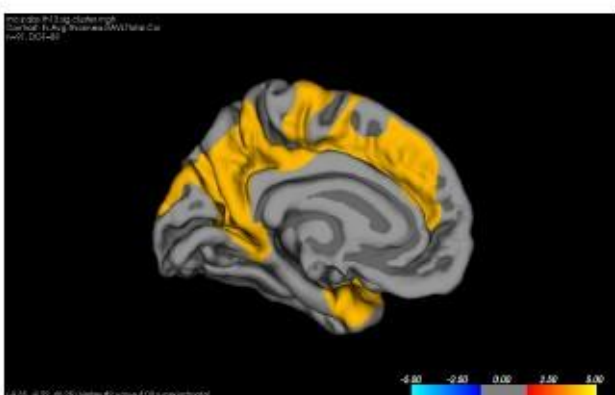


Hemisferi Dret:

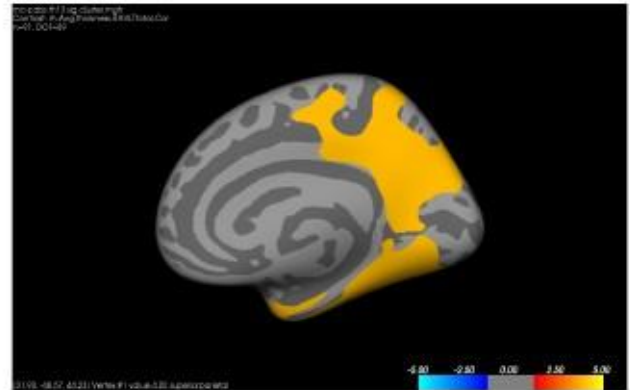
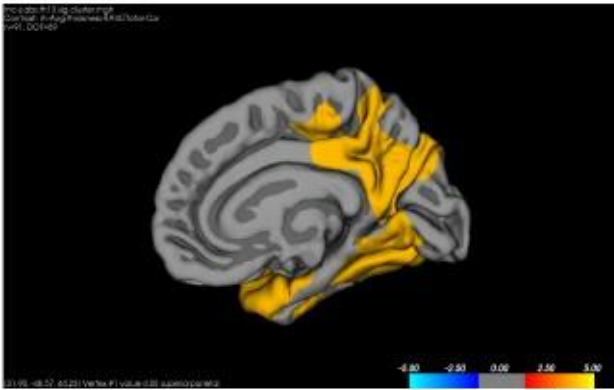


Visió medial:

Hemisferi Esquerre:



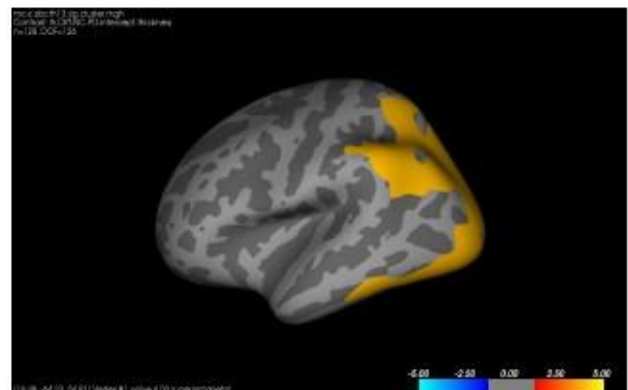
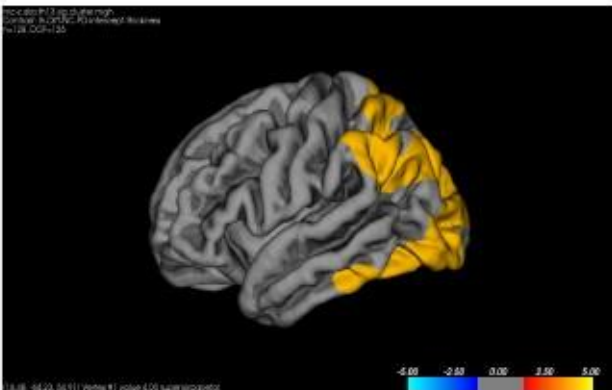
Hemisferi Dret:



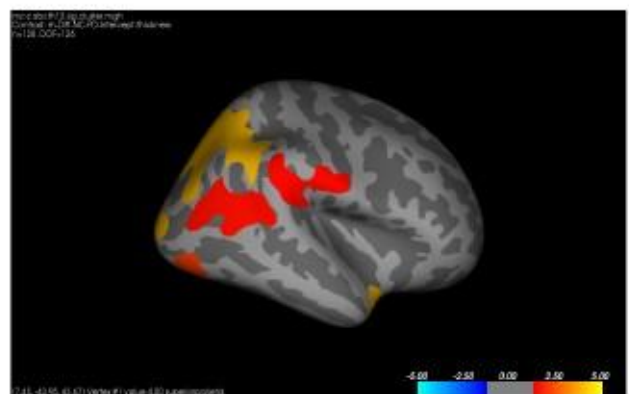
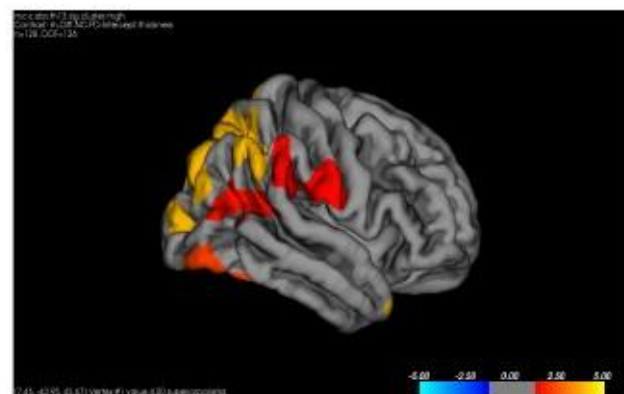
Regions corticals que difereixen en les persones amb Parkinson's respecte les persones sanes

Visió Lateral:

Hemisferi Esquerre:



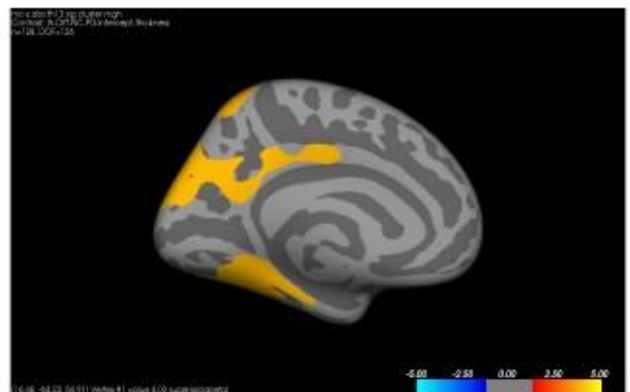
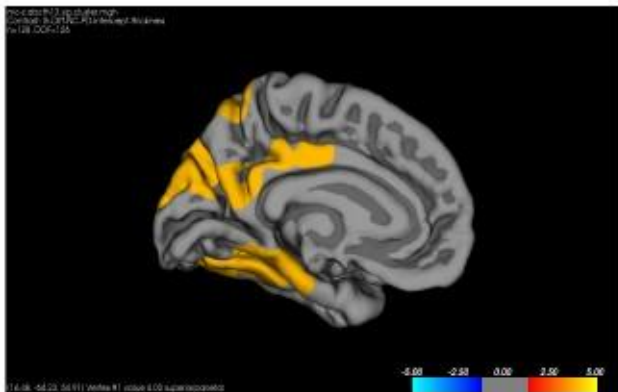
Hemisferi Dret:



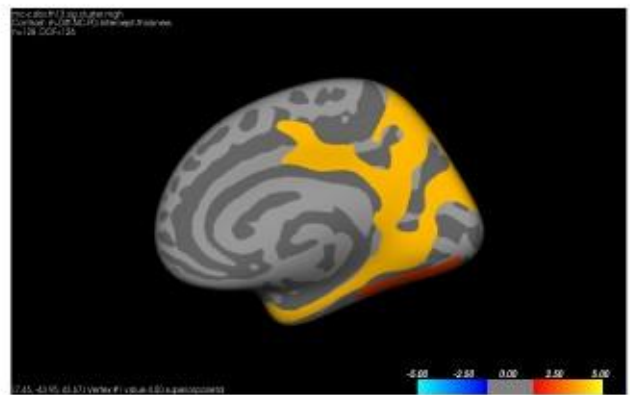
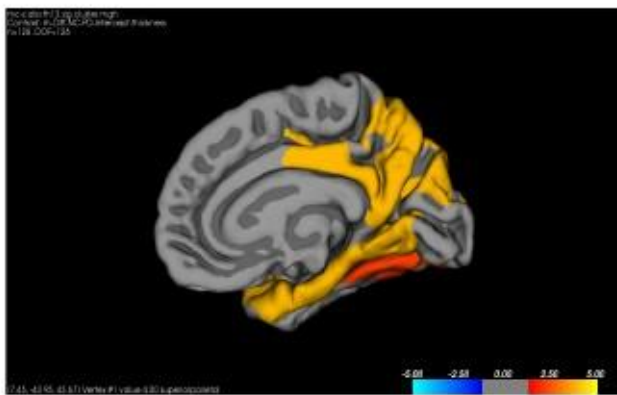
Pàgina 77 - Com controla el cervell les funcions mentals superiors.

Visió Medial:

Hemisferi Esquerre:

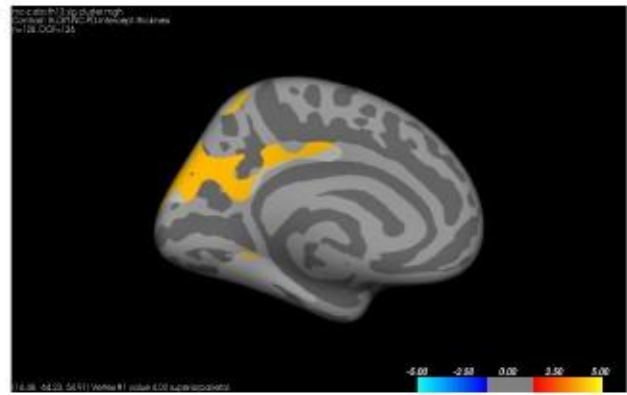
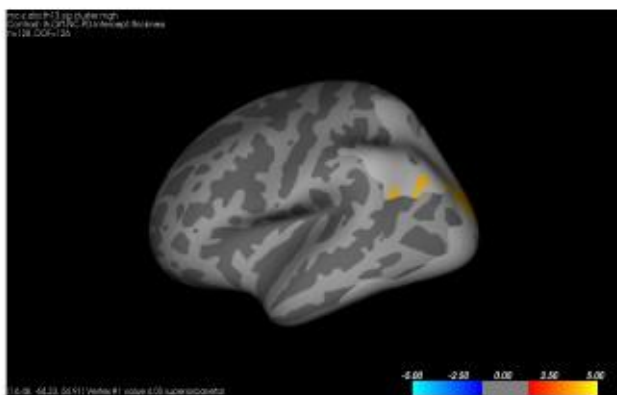


Hemisferi Dret:



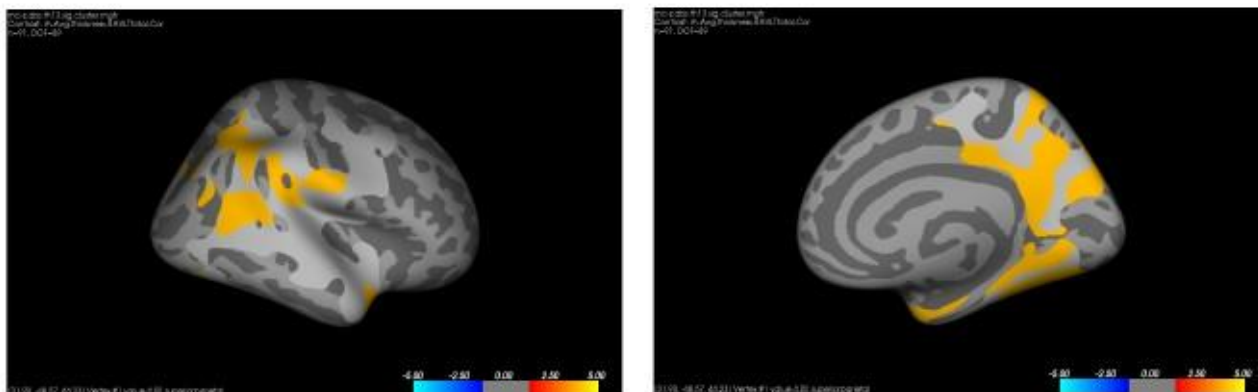
Regions que correlacionen amb la puntuació obtinguda en la prova RAVLT (RAVLTtotal) i diferents en les dues poblacions.

Hemisferi Esquerre:



Visió lateral (esquerra), Visió medial (dreta)

Hemisferi Dret:



Visió lateral (esquerra), Visió medial (dreta)

Anàlisi dels resultats i conclusions:

Com s'ha pogut veure amb la prova "ANCOVA", hi ha una diferència significativa entre les mitjanes del volum cortical (volum de totes les regions del còrtex) de les dues poblacions: La probabilitat de la hipòtesi nul·la ("No hi ha una diferència entre la mitjana del volum cortical dels pacients amb Parkinson's i individus normals") és de .033, menor a 0.05 ( $p < 0.05$ ), de manera que hi ha suficient evidència per poder rebutjar-la. D'aquesta manera, existeix suficient evidència per suportar la hipòtesi alternativa ("Si hi ha una diferència entre la mitjana del volum cortical dels pacients amb Parkinson's i persones normals").

Per precisar quina és la estructura cortical que provoca la diferència en la puntuació de les proves de la memòria, que com és va veure no pot ser explicada per la diferència entre cap estructura subcortical, he realitzat, doncs, l'altre part de l'experiment.

Utilitzant la tècnica d'anàlisi Cortical Thickness i el programa Qdec 1.4 he pogut observar les diferents parts del còrtex que tenen una correlació estadísticament significativa amb la puntuació dels tests de la memòria (RAVLT). També s'han pogut observar les zones del còrtex que són diferents entre els individus normals i individus amb Parkinson's.

Finalment, combinant les imatges obtingudes en les dues anàlisis, s'han pogut veure les zones que són diferents entre els individus normals i individus amb Parkinson's i que, a més a més, correlacionen amb la memòria. Aquestes zones és troben principalment en el lòbul parietal i temporal, sent més extenses en l'hemisferi dret, i una petita part d'elles és situa en el lòbul occipital (part lateral de l'hemisferi dret i part medial de l'hemisferi esquerre).

Tenint en compte els resultats obtinguts de totes les anàlisis efectuades anteriorment, dec concloure que aquestes regions (parts del lòbul parietal, temporal, i ocupant una petita part del lòbul occipital) deuen ser responsables de la memòria i són les que permeten, doncs, explicar la diferència que hi ha en les puntuacions de les proves de la memòria RAVLT entre les persones amb Parkinson's i persones sanes.

Alternativament, també podria donar-se el cas que és el conjunt de totes les diferències estructurals que hi han entre les dues poblacions, tant en les estructures subcorticals com en regions del còrtex, el que fa que hi hagi la variació en les puntuacions de les proves de la memòria de aquestes poblacions, i que, per tant, les persones amb Parkinson's rendeixin pitjor en aquestes proves que les persones normals.

---

Mitjançant aquests cinc dissenys experimentals s'ha pogut veure, doncs, que les estructures que tenen un paper significant en la memòria són l'hipocamp i l'amígdala, concretament els hemisferis esquerres d'aquestes, i parts del lòbul parietal i temporal, així com una petita part del lòbul occipital, del còrtex.

També s'ha pogut veure que hi ha un dèficit del rendiment en les proves de la memòria RAVLT (més orientades cap a la memòria verbal) en els pacients amb Parkinson's Disease respecte les persones normals.

Finalment, tenint en compte els resultats de les cinc investigacions, he arribat a la conclusió que la diferència en el gruix de les regions del còrtex mencionades anteriorment (parts del lòbul parietal i temporal, així com una petita part del lòbul occipital), o bé la diferència en els volums de totes les estructures analitzades (hipocamp, amígdala i parts del còrtex) és la responsable d'aquest dèficit de memòria que tenen les persones amb Parkinson's.

### Estructuració de la funció de reconeixement facial en el cervell (part de la percepció visual).

---

Una altra funció cognitiva que actualment s'estudia molt activament en els pacients amb Parkinson's és la percepció visual, i, concretament, un aspecte d'aquesta - la reconeixement facial (de les cares). Els pacients amb Parkinson's moltes vegades tenen una dificultat en realitzar tasques que requereixin l'ús d'aquesta funció, ja que la capacitat de reconeixement de cares és una de les primeres que es veu afectada per l'evolució de la demència – pèrdua de les funcions cognitives -característica de malalties neurodegeneratives com Parkinson's o Alzheimer's.

En la investigació que realitzava el grup de neuropsicologia de la UB, proves sobre l'ús d'aquesta funció formaven part de l'exploració cognitiva que es realitzava als subjectes estudiats (tant als que formaven part de la mostra PD com els controls, NC ( Veure p.126 per més informació sobre aquestes exploracions)). D'aquesta manera, també vaig tenir la possibilitat, afortunadament, de treballar amb dades sobre aquesta funció recopilades en les exploracions cognitives.

Allò que em va interessar més d'aquesta funció era, òbviament, la seva relació a les diferents parts del cervell, particularment al còrtex, ja que diferents estudis han pogut demostrar la participació de la part ventral del lòbul temporal del còrtex (gir fusiforme) en la modulació d'aquesta funció [91, 92].

Tenint en compte aquesta informació, vaig plantejar un altre disseny experimental recurrent a la tècnica ja coneguda d'anàlisi de Cortical Thickness (que vaig utilitzar en el disseny experimental N°5) per investigar la relació entre zones corticals i la funció de percepció facial que m'interessava conèixer.

## Disseny Experimental N° 6:

Estructures corticals involucrades en la recognició facial (funció que forma part de la percepció visual)

### Objectiu:

Detectar regions corticals que participin en la funció de recognició facial.

### Hipòtesis:

Potser hi hagi una correlació entre les regions corticals properes al gir fusiforme i la puntuació obtinguda en les proves de recognició facial.

### Materials i mètodes:

Per a aquest estudi s'utilitzaran les dades sobre el gruix cortical processades a partir de les imatges de ressonància magnètica registrades en els 91 pacients amb Parkinson's (PD), obtingudes amb el procediment descrit en les pàgines 31-32.

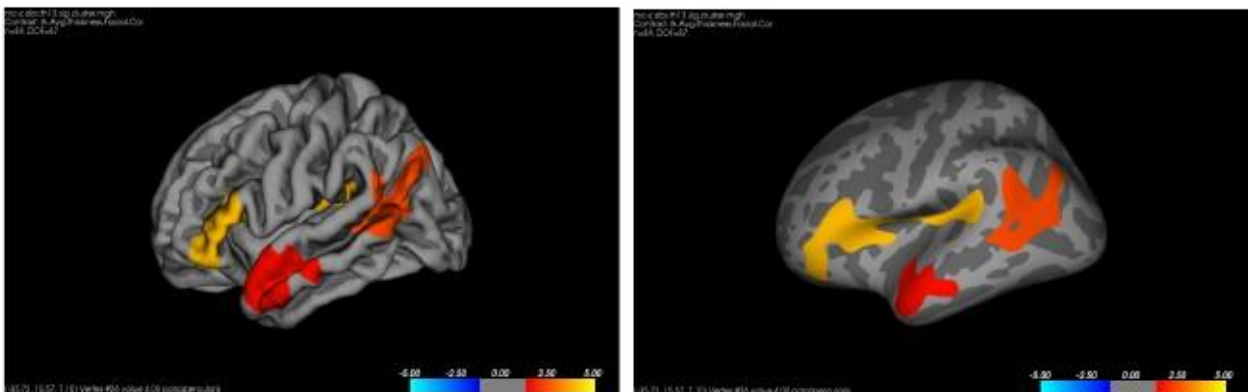
Per valorar la funció de la recognició facial aquests pacients s'examinaran utilitzant la prova de Facial Recognition Test, en la qual obtindran una puntuació determinada, que correspondrà al seu maneig d'aquesta funció.

Per a analitzar les dades s'utilitzarà el programa Qdec. Utilitzant els procediments descrits en el disseny experimental N° 5 (p. 71), es correlacionaran els valors de la prova de recognició de cares i el gruix de diferents regions corticals dels individus. Tot seguit, s'aplicarà un filtre de significació (per eliminar les correlacions en diferents zones que no siguin significatives (El mateix que fou descrit en la p. 71)) utilitzant un límit de Threshold i la simulació Monte-Carlo Null-Z.

### Resultats:

Visió Lateral:

Hemisferi Esquerre:



Hemisferi Dret:



Anàlisi dels resultats i conclusió:

Amb aquesta anàlisi s'ha pogut veure que en la funció de la recognició facial hi participen principalment el lòbul temporal i parietal.

És esperable que hi hagi correlació entre extenses zones del lòbul parietal i la puntuació en el test visual, ja que aquest lòbul, sobretot la seva part posterior, participa en la funció de la percepció visual (forma part de la franja dorsal del sistema visual (Veure p.32 - 33, Doc. 13.).

S'ha pogut observar també el important paper del gir fusiforme en aquesta funció: en els dos hemisferis, observant-los tant des del punt de vista lateral com medial, hi ha una part del gir fusiforme que correlaciona amb la puntuació obtinguda en la prova de recognició facial. Com aquest gir és troba en el lòbul temporal, també és esperable, doncs, que regions d'aquest lòbul correlacionin amb la funció de recognició facial (aquesta era, de fet, la hipòtesi de l'experiment, que ha pogut ser verificada).

Tampoc és gaire sorprenent veure la participació del lòbul occipital en aquesta funció, ja que aquest lòbul és el que conté el còrtex visual primari, i la funció de recognició facial, com he mencionat anteriorment, és podria dir que forma part de la percepció visual. És un tant estrany, de fet, que solament hi correlacioni amb aquesta funció una petita part d'aquest lòbul.

Un resultat realment sorprenent, en la meua opinió, va ser el de trobar una correlació significant entre el lòbul frontal, sobretot la part d'aquest situada en l'hemisferi esquerre, i la funció de la recognició facial, ja que en la meua recerca bibliogràfica no he pogut trobar cap estudi que hagi fet menció d'aquesta relació.

Aquest resultat podria estar degut a la estreta connexió que hi ha entre la funció de la recognició facial i alguna funció executiva, la majoria de les quals estan estructurades pel lòbul frontal. Però, donat la falta de bibliografia que verifiqui aquesta relació, el més probable es que aquest resultat estigui provocat per un biaix no considerat en el càlcul de la correlació: quant més evolucionada esta la malaltia de Parkinson's, més reducció del gruix cortical hi ha en el lòbul frontal. Així mateix, quant més evoluciona la malaltia, pitjor són els resultats de la prova de recognició facial. Sense considerar el deteriorament de totes les estructures cerebrals provocat per la malaltia, doncs, es podria pensar que hi ha una aparent correlació entre la reducció del gruix del lòbul frontal i el descens en la puntuació. Aquesta correlació, però, realment és inexistent.

Consultant aquest resultat amb els experts del grup neuropsicològic, vaig decidir que la conclusió més probable és la segona.

## 4.2. Estudi funcional del cervell

### 4.2.1. Neuroimatge. Ressonància Magnètica Funcional, PET i SPECT.

Com s'havia explicat anteriorment, la ressonància magnètica estructural és la tècnica més utilitzada per analitzar la estructura del cervell visualment. Aquesta tècnica, però, no permet observar l'activitat en diferents zones cerebrals, ni durant la realització d'una tasca, ni durant el repòs, ni tampoc permet, lògicament, observar si hi ha una variació en aquesta activitat al llarg del temps.

Ara bé, existeix una variació d'aquesta que sí permet observar la activitat que té el cervell en diferents instants - la ressonància magnètica funcional. O bé, alternativament, per a aquest fi també es pot recórrer a tècniques, com la PET o la SPECT (explicades a continuació).

En la utilització d'aquestes tècniques és perd molta precisió en quant a la visualització estructural del cervell però és guanya informació funcional sobre aquest.

Les tres tècniques tenen certs aspectes en comú. La activitat cerebral és capturada durant uns intervals de temps determinats (en el cas de RM funcional, per exemple, s'utilitzen habitualment intervals de 2s entre cada "captura" de les regions actives). Cadascuna d'aquestes captures té la visualització de les zones actives del cervell en tots els plans (és una imatge tridimensional). A partir de la recopilació d'aquestes imatges en un determinat interval de temps és forma una imatge 4D – una seqüència d'imatges 3D al llarg d'un temps determinat, que pot ser observada com si fos una "animació" i que indica, doncs, l'activitat del cervell al llarg del temps.

En les tècniques de PET i SPECT, aquesta visualització de la activitat cerebral en 4D, amb un processament adequat, pot ser combinada amb les imatges fetes de l'estructura cerebral per obtenir una millor resolució estructural (opinió d'un especialista de l'IBEC, Parc Científic de UB).

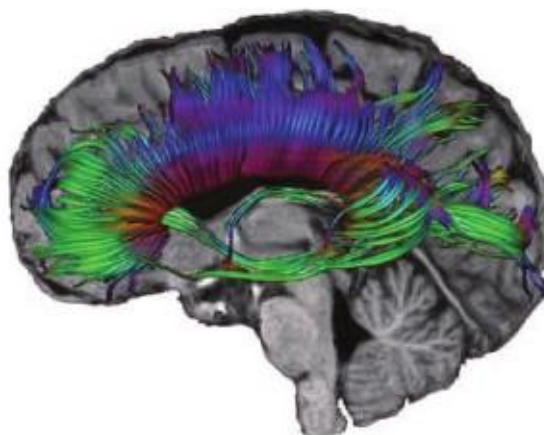
L'avantatge d'aquestes tres tècniques – PET, SPECT i RM -, és troba en que aquestes permeten visualitzar l'activitat cerebral i relacionar-la a zones cerebrals concretes. Però entre elles, pel que vaig poder observar i aprendre, hi existeix una diferència considerable:

- Ressonància magnètica funcional: Aquesta tècnica pot ser utilitzada quan l'individu esta realitzant una tasca o bé quan esta en repòs. Hi existeixen dos variants de la tècnica de RM funcional: DTI i BOLD.
  - DTI (Diffusion Tensor Imaging): Aquesta tècnica esta basada en el moviment de l'aigua en una determinada direcció, quan aquesta est troba "dins d'un canal": quan hi ha una alteració d'aquest canal, es produeix un canvi en aquesta direcció.

Amb DTI és mesura la difusió - "el moviment" - de l'aigua a través d'una mena de "canals" que forma la matèria blanca del cervell (axons de les

neurones), i els canvis en aquest moviment. Un escaneig DTI pot registrar lesions a la matèria blanca que no es podrien observar amb cap altre tècnica (opinió d'un especialista del grup de neuropsicologia de la UB).

Aquest sistema també pot ser utilitzat per observar la propagació de les senyals neuronals (p. 19-20) a través dels axons de les neurones a la medul·la espinal i, consecutivament, als nervis perifèrics. A més, a més, aquesta tècnica pot ser utilitzada per estudiar la manera en què la informació és processada en el cervell, entre altres coses per controlar els músculs. Així mateix, en l'ambient clínic pot ser utilitzada per identificar les àrees d'anormalitat del cervell relacionades a l'epilèpsia.



Doc. 23. Imatge dels tractes neuronals obtinguda amb DTI. (Font: Wright, A. Brain scanning techniques [93])

- BOLD (Blood Oxygen Level Dependent): En el cas de que s'utilitzi la RM funcional per observar la activitat cerebral que té un individu quan realitza una tasca, freqüentment s'utilitza la tècnica del contrast BOLD, que és basa en la noció que les regions del cervell que són més utilitzades, en un determinat moment, tindran més concentració de sang al voltant seva que les que no són tant utilitzades.

Els àtoms i, consecutivament, molècules tenen ressonància magnètica i emeten petites senyals de radio amb el moviment, ja que contenen protons dins seu (en aquest cas protó és refereix a una partícula positiva situada en el nucli del àtom). Així mateix, molècules diferents tenen diferents ressonàncies magnètiques.

Per tal d'observar l'activitat cerebral mitjançant la RM funcional, s'utilitzen dos molècules que formen part de la sang: la oxihemoglobina i la des-oxihemoglobina.

L'hemoglobina és una molècula situada en els glòbuls vermells de la sang que s'encarrega de transportar oxigen – i quan s'enllaça amb àtoms d'oxigen, rep el nom de oxihemoglobina. Quan aquest oxigen és utilitzat, la molècula és convertida en la des-oxihemoglobina. En el cervell, les regions que estan més actives utilitzaran molt oxigen, i per tant, en aquestes zones

és on més variació entre des-oxi- i oxihemoglobina hi haurà.

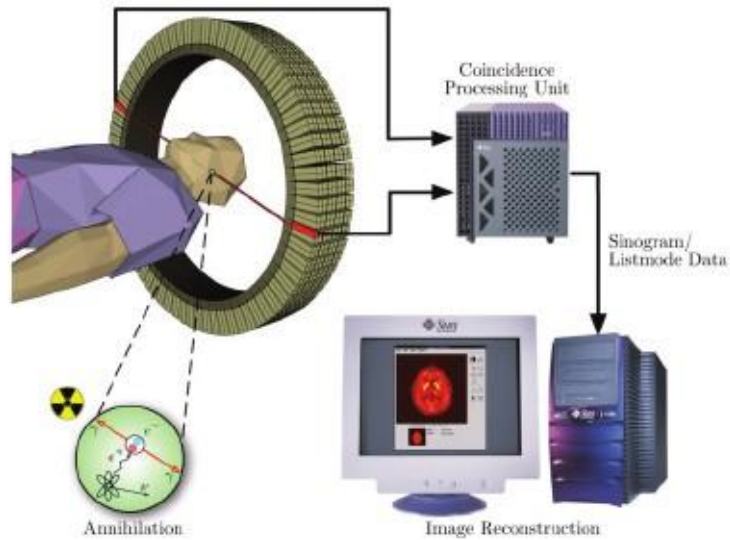
Aquests canvis de proporció entre la des-oxihemoglobina i la oxihemoglobina creen una diferència en les propietats magnètiques de les regions del cervell en qüestió (per la diferència en la ressonància magnètica entre les dues molècules), i aquesta diferència és registrada com activitat cerebral mentre el pacient realitza una tasca (o bé esta en repòs).

Mitjançant aquesta tècnica, doncs, es poden determinar les zones del cervell on hi ha més consum d'oxigen, i, per tant, també més activitat.

- PET (Positron Emission Tomography): PET és una tècnica de medicina nuclear que requereix la injecció d'una petita dosi de material radioactiu en el sistema circulatori de l'individu. Aquest material és un anàleg de glucosa (fluorodeoxiglucosa) que produeix raigs gamma - una forma de radiació electromagnètica com els raigs X, però amb més energia.

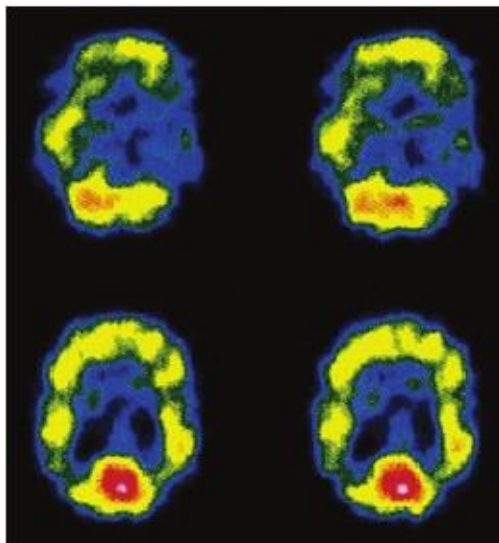
Mitjançant el sistema circulatori aquesta molècula és transportada al cervell. Com la font d'energia principal del cervell és la glucosa, on més activitat cerebral hi hagi, hi haurà també més ús de glucosa. Sent la fluorodeoxiglucosa un anàleg de la glucosa, és absorbida per les cèl·lules que utilitzen a aquesta de la mateixa manera que la molècula original. Ara bé, un cop dins d'aquestes cèl·lules, la fluorodeoxiglucosa és converteix en <sup>18</sup>F-Fluorodeoxiglucosa-6-fosfat, i la seva metabolització no pot seguir duent-se a terme ja que aquesta molècula no té el grup -OH imprescindible per a la continuació d'aquest procés. A la vegada, aquesta molècula no pot sortir de la cèl·lula fins que no hagi perdut la seva radioactivitat.

D'aquesta manera, aquestes molècules radioactives s'acumulen en les cèl·lules on més glucosa és faci servir, emetent raigs gamma fins que acabi la seva activitat radioactiva. La intensitat de la radiació emesa per diferents regions cerebrals indicarà, doncs, la quantitat de cèl·lules nervioses actives i el nivell de l'activitat d'aquestes cèl·lules en les regions en qüestió, i, per tant, l'activitat d'aquestes regions en general.



Doc. 24. Esquematzació del procés d'obtenció d'imatges PET. (Font: Wright, A. Brain scanning techniques)

- SPECT (Single Positron Emission Computed Tomography): és una tècnica consistent en el registre de les senyals procedents dels raigs gamma (sent aquestes senyals registrades un a un) utilitzant dos o més càmeres de rajos sincronitzades. Les múltiples imatges en 2D que s'obtenen del cervell són computades i reconstruïdes informàticament en una imatge 3D. És una tècnica molt semblant al PET - la diferència és que en aquest cas, l'isòtop - element radioactiu - produeix els raigs gamma directament, mentre que en la PET primer es produeix un positró, que posteriorment s'uneix amb un electró per produir dos raigs gamma. Cal mencionar que la precisió de la imatge obtinguda amb SPECT és una mica pitjor que en la imatge obtinguda del PET. Ara bé, un aparell d'escaneig de SPECT també és molt més barat que un aparell de PET i utilitza isòtops radioactius d'obtenció més fàcil i amb temps de vida més llarg. La observació de la circulació de sang en el cervell mitjançant aquesta tècnica, igual que amb la PET, mostra on hi ha més activitat metabòlica en aquest, permetent així l'estudi de l'activitat cerebral en diferents instants [94].



Doc 25. Imatges de SPECT mostrant la perfusió de la sang a diferents zones cerebrals. (Font: Wright, A. Brain Scanning Techniques <sup>(93)</sup>)

## 4.2.2. Registre d'Activitat Cerebral - Electroencefalografia (EEG)

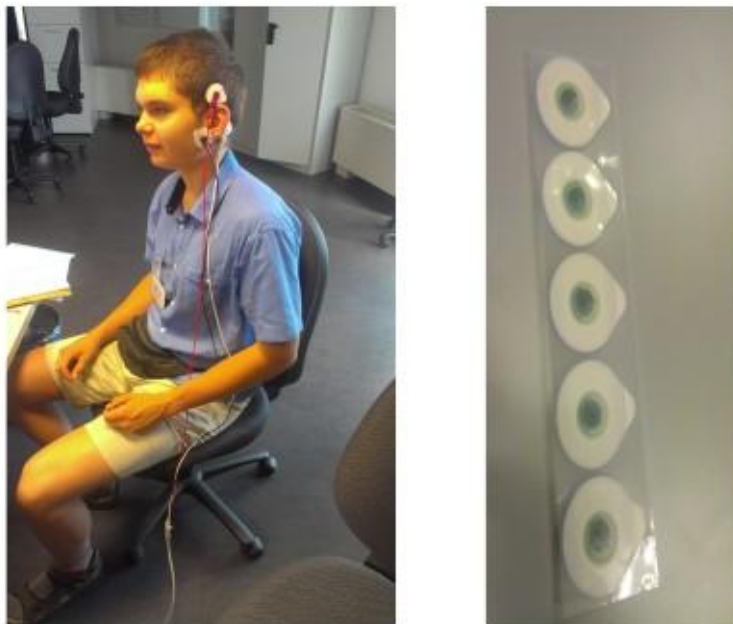
Una tècnica en la meua opinió peculiar que esta sent activament utilitzada en l'estudi funcional del cervell és la EEG - electroencefalografia. Sent molt diferent de les tècniques descrites anteriorment he considerat necessari la dedicació d'un apartat sencer en el treball a aquesta.

Al contrari de les tècniques descrites anteriorment, la EEG no és una eina d'anàlisi funcional que normalment s'utilitzi amb finalitat visual, sinó que més bé normalment s'utilitza per analitzar el cervell a nivell de senyals elèctrics, matemàticament.

Es basa en la noció que les neurones, quan estan actives, és a dir, quan participen en alguna funció (Veure p. 13, p. 20 i p.23), produeixen potencials d'acció – descàrregues elèctriques que viatgen per la seva membrana, o millor dit, per la membrana del seu axó.

Normalment, les neurones no funcionen en isolació – tant quan estem en repòs com quan realitzem una tasca, hi ha milers, fins i tot a milions de neurones funcionant en sincronia, com si formessin un “orquestre”. Els potencials d'acció de totes aquestes neurones actuant en sincronia generen al voltant del cervell un camp elèctric suficientment fort perquè aquest pugui ser detectat fora del crani, en el cuir cabellut d'una persona.

En diferents parts del cuir cabellut es fixen diferents elèctrodes que registren aquest camp elèctric (més concretament, la diferència de potencial elèctric que existeix entre aquestes parts). El registre d'aquesta diferència de potencial entre diferents elèctrodes rep el nom d'electroencefalograma.



Doc. 26. Esquerra – Subjecte l'activitat cerebral del qual esta sent registrada amb 3 elèctrodes utilitzant la tècnica d'EEG. Dreta – Elèctrodes utilitzats durant les pràctiques que he pogut dur a terme en el Parc Científic. (Font: Imatge Pròpia)

Teòricament els elèctrodes registren només la activitat de la zona cerebral just a sota de la regió del cuir cabellut on estan situats. Tot i així, amb la gran quantitat de neurones que hi han funcionant paral·lelament, la interposició de la resistència entre el cervell i els elèctrodes (crani, principalment), i el moviment del subjecte registrat, és freqüent la presència d'una gran quantitat de soroll en aquest registre (informació (senyals elèctriques) que apareix en el registre però que és innecessària per l'estudi).

Contracció muscular, bàtec del cor, moviment dels ulls així com activitat neuronal de les zones properes a la registrada també són recordades per l'electroencefalografia, i formen part del soroll. Aquest soroll a més a més s'intensifica amb la presència de pell morta i cabell al cuir cabellut, així com amb les influències externes – electricitat, aire, llum... Com a resultat, les senyals rebudes amb l'EEG són molt imprecises, i per tant, per tal de treure una conclusió científicament rigorosa a partir d'elles, normalment en la recerca "professional" hi participen centenars, i fins i tot a vegades milers de persones, i amb les dades d'EEG obtingudes d'aquestes persones es fa una mitjana.

A més, als registres d'EEG obtinguts en aquestes recerques se'ls apliquen diverses tècniques per la filtració i l'eliminació d'aquest soroll, i es fan molts registres d'un mateix individu que participa en la recerca. L'ús d'un gran nombre d'individus per l'estudi, el promig de les senyals obtingudes i l'eliminació del soroll amb tècniques de filtració constitueixen la base de la investigació utilitzant l'electroencefalograma.

Un altre concepte bàsic de l'EEG és l'existència, i consecutivament el registre d'una activitat cerebral continua, estigui l'individu dormint, en repòs o fent activitat. La absència total de l'activitat en l'EEG indica mort cerebral, i, per tant, qualsevol individu viu tindrà activitat en aquest registre faci el que faci.

En 1929 un físic Austríac, Hans Berger, ha observat que els elèctrodes podien detectar uns patrons d'activitat cerebral. Avui en dia és conegut que aquests patrons són en realitat ones de diferents freqüències que varien segons l'activitat que el cervell realitza, i és possible separar-les en 4 grans tipus: Alfa, Beta, Delta i Theta.

- Les ones Alfa són prominents en adults que estan desperts però relaxats amb els ulls tancats. En general, les amplituds de les ones alfa es redueixen quan l'individu obre els seus ulls i/o està atent a un estímul extern.
- Els ritmes Beta tenen lloc en subjectes que estan en alerta i mostren una atenció apreciable a un estímul extern o realitzen un cert esforç mental. Per molt estrany que sembli, les ones Beta també s'intensifiquen durant un son profund i son de moviment d'ulls ràpid (REM). Aquestes ones també estan associades amb la recuperació de informació de la memòria.
- Els ritmes Delta i Teta són ones de baixa freqüència que s'incrementen durant la son en persones adults. A mesura que les persones passen d'una son més superficial a una de més profunda, els ritmes Alfa gradualment són reemplaçats amb els ritmes Delta i Teta. Hi ha casos en que aquests ritmes poden ser recordats quan una persona està desperta – per exemple les ones Teta ocorren durant un breu temps en resposta a situacions frustrants, o bé quan la persona està realitzant una tasca de pensament intern profund, meditació o imaginació. Les ones Delta poden tenir lloc durant activitats mentals que requereixin molta concentració.

Si aquests ritmes estan descontrolats, per exemple, si una persona té l'amplitud de les ones alfa molt baixa tot i estar en repòs o dormint, o al revés, si té una alta amplitud d'aquestes ones quan està realitzant un esforç mental, la persona pot tenir problemes amb el funcionament del seu sistema nerviós.

La senyal elèctrica registrada pels elèctrodes normalment és separada en aquests 4 tipus d'ones per criteris de filtració de freqüència, que és troben resumides en la taula a continuació:

Ritme	Freqüències Típiques (Hz)
Alfa	8-13
Beta	13-30
Delta	1-5
Theta	4-8

## Estudi Pràctic:

### Anàlisi d'activitat neuronal amb Electroencefalografia

Investigacions pràctiques 7, 8 i 9

Afortunadament vaig poder realitzar una sèrie de pràctiques utilitzant un aparell d'EEG en el Parc Científic de la UB, en el departament del Institut de Bioenginyeria de Catalunya, en el que un treballador d'aquesta companyia (Juan Pablo Téllez) em va assessorar i ajudar al llarg de la realització d'aquestes. El meu tutor m'ha proporcionat també amb el material i la informació necessària per a efectuar una sèrie de pràctiques, descrites a continuació.

La primera investigació pràctica que he fet estava orientada a l'aprenentatge de l'ús de l'aparell d'EEG per el registre de l'activitat cerebral, la separació d'aquesta activitat en diferents ones que la formen (descrites anteriorment), així com en l'observació de la variació que aquesta presenta en rebre una persona una sèrie d'estímuls visuals.

## Investigació Pràctica N<sup>o</sup>7:

Observació d'activitat cerebral durant el repòs i durant les tasques de percepció visual. Separació d'aquesta activitat en diferents ritmes.

### Objectius:

1. Realitzar un registre d'EEG amb el subjecte en dos condicions diferents: relaxat amb els ulls tancats, i atent amb els ulls oberts.
2. Detectar els diferents tipus de ritmes en els que és pot separar l'activitat cerebral registrada en EEG i analitzar-los.

### Hipòtesi:

1. És possible que en els dos casos, tant estant la persona amb els ulls tancats com amb els ulls oberts, s'hi puguin observar les ones alfa i beta, però no delta i theta ja que l'individu examinat amb l'EEG no està dormint en cap de les dues condicions (ni meditant ni realitzant un esforç mental intens).
2. És possible que quan la persona obri els ulls, en rebre més estímul visual, en l'electroencefalograma hi aparegui registrada més activitat cerebral que quan estava amb els ulls tancats, ja que s'activaran més neurones en realitzar la funció de la percepció visual.

### Material i mètodes:

Per a aquesta investigació s'utilitzaran els següents materials:

- Joc de guia dels elèctrodes BIOPAC (SS2L)
- Elèctrodes per a un sol ús de Vinil BIOPAC (EL503)
- Gel d'elèctrodes i una preparació d'alcohol per la neteja de pell
- Barret de goma utilitzat per subjectar els elèctrodes
- Programa Biopac Student Lab 3.7
- Unitat d'adquisició de dades BIOPAC (MP30)



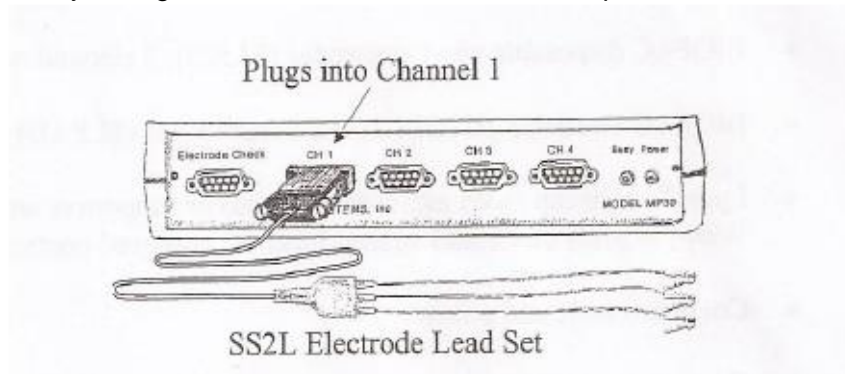
Doc. 27. Material utilitzat per a aquesta pràctica. (Font: Imatge Pròpia)

El procediment que s'utilitzarà per aquesta pràctica és molt simple: consistirà en recordar l'activitat cerebral de l'individu durant 10 segons en tenir els ulls tancats i durant 10 segons en tenir-los oberts. Els elèctrodes utilitzats seran connectats a la unitat de l'adquisició de dades de BIOPAC i les dades obtingudes seran analitzades en l'ordinador utilitzant el programa Biopac Student Lab 3.7.

Jo seré la persona que porti els elèctrodes i el meu tutor del parc científic, Juan Pablo Téllez, el director de la pràctica.

La realització del procediment és donarà en aquest ordre:

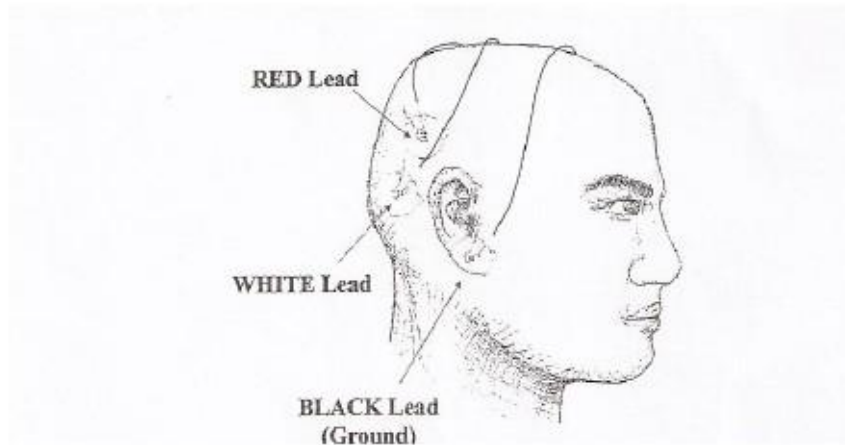
1. Es connecta el joc de guia dels elèctrodes a la unitat d'adquisició de dades.



Doc 28. Representació del joc de guia dels elèctrodes, la unitat d'adquisició de dades i la connexió dels dos elements. (Font: Material Pròpi)

2. Es col·loquen els elèctrodes al cuir cabellut de l'individu, que prèviament ha estat netejat de la pell morta amb alcohol i lubricat amb gel conductor d'electricitat. Es situen dos elèctrodes en la part del cuir cabellut que és troba just a sobre del lòbul occipital del cervell, i un al costat de la orella. L'elèctrode al costat de la orella s'utilitzarà com a referència per la senyal elèctrica obtinguda dels altres dos elèctrodes, ja que registrarà la activitat elèctrica present en el cós normalment,

activitat “de fons” (i que no esta, per tant, provocada per l'activitat cerebral).



Doc 29. Instrucció per la col·locació d'elèctrodes. Els elèctrodes RED i WHITE (que reben el seu nom perquè estan connectats als cables vermells i blancs del joc de guia del elèctrodes, respectivament) estan situats en el lòbul occipital. L'elèctrode BLACK és l'elèctrode de referència. (Font: Imatge Pròpia)

3. S'engega el programa BIOPAC Students Lab i és calibra la senyal elèctrica.
4. Es registra la senyal elèctrica amb els ulls tancats durant 10 segons, i durant 10 segons amb els ulls oberts. La persona que capta les dades és la encarregada d'informar quan és passa d'una fase a l'altre. És poden fer tants registres de les diferents fases com sigui necessari.
5. S'utilitza el programa d'anàlisi (Students Lab) per processar la senyal elèctrica registrada i separar-la en diferents ritmes segons la freqüència.
6. És treuen els elèctrodes i és desconnecta el joc de guia de l'aparell. Tot seguit s'analitzen les dades obtingudes utilitzant dos càlculs senzills: el càlcul de la desviació estàndard (per definició veure p.46) de l'amplitud de les ones i el càlcul de la freqüència d'aquestes. Aquest càlculs són realitzats en el mateix programa (Students Lab) i és fan amb cada tipus d'ona. El càlcul de la desviació estàndard és fa seleccionant el fragment de l'ona que correspon a cada interval de temps (quan l'individu esta amb ells ulls tancats o bé oberts) i escollint una opció del programa i el càlcul de la freqüència seleccionant un cicle de cada ona (dos punts de l'ona en la mateixa posició) i també escollint una opció.

Resultats:

A) Mesura d'amplituds de l'EEG.

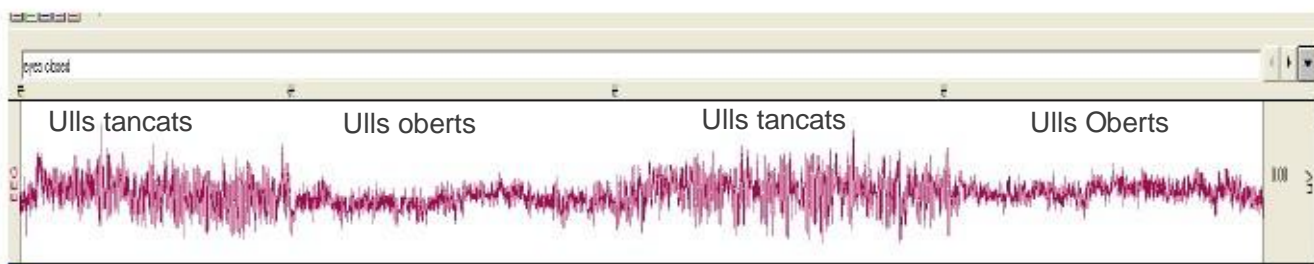
Desviació estàndard - càlcul [Stddev] en BIOPAC Student's Lab

Ritme	Ulls tancats	Ulls Oberts	Ulls tancats
Alfa	1.83	1.75 (-0.08)	1.88 (+0.13)
Beta	3.04	3.96 (+0.92)	2.93 (-1.03)
Delta	6.85	7.14 (+0.29)	6.59 (-0.55)
Teta	1.44	1.56 (+0.12)	1.60 (+0.04)

B) Mesura de les freqüències de l' EEG

Ritme	Cicle 1	Cicle 2	Cicle 3	Mitjana
Alfa	10.5 Hz	11.1 Hz	11.76 Hz	11.12 Hz
Beta	22 Hz	22 Hz	25 Hz	23 Hz
Delta	0.8 Hz	1.36 Hz	1.69 Hz	1.28 Hz
Teta	5.5 Hz	5.8 Hz	5.26 Hz	5.52 Hz

C) Activitat general del cervell:



Anàlisi dels resultats i conclusions:

Els objectius d'aquesta investigació s'han complert. S'ha pogut registrar la senyal d'EEG estant la persona en dos situacions: amb els ulls tancats i amb els ulls oberts, i fins i tot aquest s'ha pogut repetir aquest registre dos cops. També els diferents tipus d'ones (alfa, beta, theta, gamma) han pogut ser detectades i analitzades.

L'anàlisi de l'activitat elèctrica (de les neurones) registrada ha proporcionat les dades següents: la freqüència mitjana de les ones alfa era d'11.12 Hz, de les ones beta de 23 Hz, de les ones delta 1.28 Hz i de les ones teta 5.52 Hz, fet que era esperable, ja que totes aquestes freqüències entren en l'interval de freqüències que normalment tenen aquests ritmes (alfa: 8-13 Hz; beta: 13-30 Hz; delta: 1-5 Hz; theta: 4-8 Hz).

La desviació estàndard de les ones alfa ha disminuït quan he obert els ulls, i ha tornat a incrementar quan els he tornat a tancar. Això també era esperable: la desviació

estàndard de la amplitud ens indica la dispersió dels valors de les amplituds d'una ona en un interval de temps, i, per tant, indica també si la amplitud màxima (i també la mínima) d'aquesta ona és relativament gran o relativament petita. Les ones alfa, com s'ha explicat anteriorment, disminueixen la seva amplitud quan un individu està concentrat, i la incrementen en estar aquest relaxat, de manera que la disminució de la desviació estàndard en obrir els ulls és un fet completament adequat.

També s'ha pogut observar que la desviació estàndard de les ones beta, al contrari, ha pujat quan he obert els ulls, i ha baixat quan els he tancat. Com les ones beta actuen al revés - la seva amplitud s'incrementa en estar una persona atenta i/o realitzant un esforç mental i es redueix estant aquesta relaxada -, aquest fenomen també era ben lògic.

El que no m'ha semblat tan lògic ha sigut que l'amplitud de l'activitat total registrada, en obrir els ulls, hagi disminuït. La meua hipòtesi que aquesta incrementava estava basada en el fet de què al obrir els ulls, es rep un estimul visual, i al rebre'l, per lògica, haurien d'activar-se més neurones, produint més activitat cerebral. No obstant, aquesta hipòtesi (Hipòtesi N.º 2), com s'ha pogut veure, ha sigut invalidada amb aquesta investigació.

La explicació d'aquest fenomen és la següent: en obrir una persona els ulls, passa a estar més concentrada, tal i com jo suposava (el ritme beta s'intensifica mentre que el ritme alfa, al contrari, disminueix). Però amb l'increment de la concentració d'aquesta persona, les ones alfa que el seu cervell produeix redueixen significativament la seva amplitud, i l'increment de l'amplitud de les ones Beta no és suficientment gran per compensar per aquesta reducció. Això fa que les amplituds de tota l'activitat cerebral (composta per la suma d'ones de diferents tipus) disminueixin mentre la persona estigui concentrada, fenomen que rep el nom de Bloqueig Alfa.

Un altre resultat que jo no esperava va ser la presència d'activitat Teta i Delta en el registre, malgrat jo estar despert. Aquesta no seguia cap patró determinat en aquest cas, però tot i així existia, de manera que la hipòtesi que aquestes ones no és produeixen en l'estat despert (Hipòtesi N.º 1) també queda invalidada.

Les conclusions extretes d'aquesta investigació són les següents:

- Cada "ritme" (tipus d'ona en que l'activitat EEG pot ser filtrada) té la seva pròpia freqüència, i cap d'aquests ritmes comparteix la seva freqüència amb un altre.
- L'activitat cerebral d'un individu registrada per EEG pot ser separada en els 4 tipus d'ones, i cadascuna d'aquestes ones tindrà activitat independentment de l'estat de l'individu (en repòs, dormint o atent). En rebre un estímul, l'activitat cerebral total registrada per l'encefalografia disminueix. En passar de l'estat de repòs a l'estat atent aquesta disminueix considerablement.

L'activitat cerebral no solament varia en rebre un estímul, sinó que també ho fa en realitzar diverses tasques, tant mentals com físiques. És interessant, doncs, veure com aquesta varia quan realitzem una altra funció cognitiva que no sigui la percepció visual, i també com varia quan realitzem una tasca que ens afecti a nivell físic, com per exemple la hiperventilació. Per observar aquesta variació d'activitat en funció de la tasca, he decidit realitzar una altra investigació:

## Investigació Pràctica N°8:

Variació de l'activitat cerebral en la realització de diferents tasques (percepció visual, càlcul mental i hiperventilació).

### Objectiu:

1. Realitzar una EEG a un subjecte que es troba en estat despert i amb els ulls tancats realitzant les tasques següents:

- a) Fent un càlcul aritmètic sense efectuar cap moviment ni obrir els ulls.
- b) Hiperventilant-se (respirant ràpidament i profund) amb ells ulls tancats.

2. Comparar el registre amb l'EEG del mateix subjecte en 2 altres condicions, que seràn condicions control:

- a) Estant relaxat, en repòs, amb ells ulls tancats.
- b) Estant relaxat, en repòs, amb ells ulls oberts.

### Material i mètodes:

S'utilitzaran el material i el procediment idèntics als utilitzats en la investigació anterior (Investigació Pràctica 7 de l'ús d'EEG p. 92).

La única variació en el procediment de la investigació anterior consistirà en què les tasques que haurà de realitzar el subjecte mentre es registri la seva activitat cerebral seran diferents.

- Primer, l'individu haurà d'estar amb els ulls tancats i relaxat durant uns 10 segons
- Després, a l'individu se li ensenyarà una operació aritmètica que haurà de resoldre, tenint en tot moment ells ulls tancats. La operació no ha de ser ni molt difícil, ni molt fàcil (quelcom semblant a  $9+3+\sqrt{121}$ ), per tal que l'individu estigui concentrat en la seva resolució al llarg de tots els 10 segons durant els quals se li registra l'activitat cerebral.
- Tot seguit, l'individu haurà d'hiperventilar-se (respirarà ràpidament i profund, com si estigués en una situació d'amenaça) durant 10 segons. També durant aquest 10 segons la seva activitat cerebral serà registrada.
- Finalment, és realitzarà un EEG de la activitat del individu amb els ulls oberts al llarg d'uns 10 segons.

L'anàlisi de les dades és farà mitjançant el càlcul de stdev (desviació estàndard) de la senyal d'EEG composta per tots els tipus d'ones, de les ones de tipus alfa i de "RMS Alfa". Aquesta última mesura no és un ritme en si, sinó que és l'arrel quadrada de les mitjanes elevades al quadrat (1) de tots els valors d'amplitud d'ona alfa, i indica el poder de l'activitat que té lloc en un temps determinat.

Aquest valor s'utilitza normalment en recerques professionals per veure si l'activitat alfa, de mitjana, realment disminueix o incrementa al llarg d'un interval de temps.

Es calcularà també la mitjana de RMS-Alfa dels 3 segments de la EEG (quan el subjecte esta realitzant el càlcul, quan esta hiperventilant-se i quan esta amb ells ulls oberts), i és comparat amb la mitjana de RMS-Alfa de l'interval de temps durant el qual el subjecte esta relaxat amb els ulls tancats, que és considerarà com "l'interval control".

$$(1) \quad x_{\text{RMS}} = \sqrt{\frac{1}{n} (x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_n^2)}$$

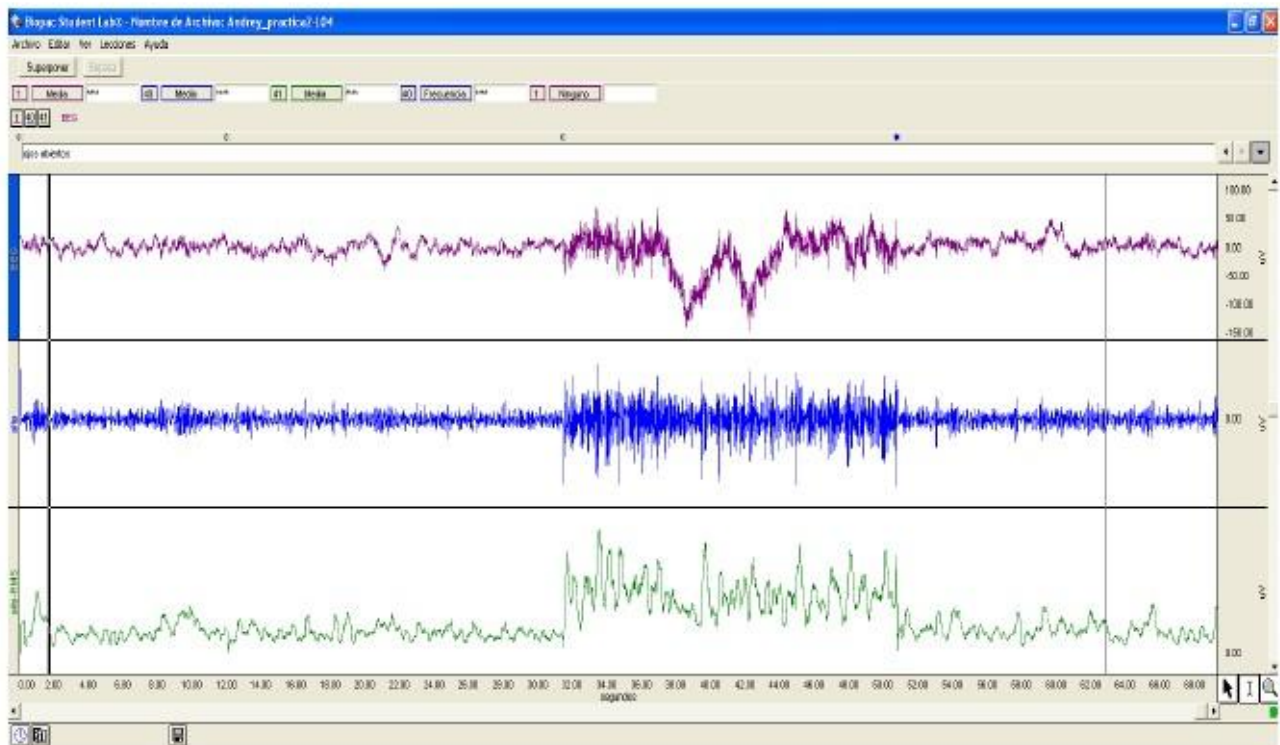
On n és el nombre de valors diferents i  $x_n$  són els valors corresponents.

Resultats:

A) Desviació de les amplituds de diferents ritmes en condicions control i experimentals:

Segment	Condició	EEG [-1]	[Stddev Alfa 40]	[Stddev- RMSAlfa [Media -41]
1	Ullstancats 8.90 (Control)		2.23	0.44
2	Ullstancats, 11.12 Executantun càlcul matemàtic mental		2.00	0.41
3	Ullstancats, 38.48 recuperant-se dela hiperventilació		5.89	0.34
4	Ulls oberts	11.51	2.35	0.16

B) Visualització de l'activitat cerebral (programa BIOPAC Student's Lab):



Anàlisi dels resultats i conclusions:

Com era d'esperar, la desviació estàndard, i per tant la variació, i també el punt màxim que pot tenir l'amplitud de l'ona alfa estant la persona subjecta a la condició de tenir els ulls tancats i realitzar una operació aritmètica, era menor a la desviació estàndard del moment en què la persona estava simplement amb els ulls tancats i en repòs. És lògic: en realitzar la operació la persona és trobava en un estat més alt de concentració.

El que no era tan esperable era que amb els ulls oberts la desviació estàndard de l'ona alfa era major que amb els ulls tancats. Però ara bé, el meu tutor del Parc Científic m'ha comentat que pels estudis d'EEG que siguin ben rigorosos científicament no s'utilitza pas aquesta mesura, sinó que s'opta més per la utilització de la RMS Alfa, que mesura el poder que té l'ona en un instant al llarg de tots els instants en un determinat interval de temps.

En aquest cas podem veure que la desviació estàndard de RMS Alfa per l'interval de temps corresponent a estar amb els ulls oberts s'ha reduït considerablement en comparació amb la condició control (relaxat, ulls tancats).

Una altre cosa que em va resultar sorprenent va ser que la desviació estàndard de la RMS Alfa hagi disminuït durant la hiperventilació – normalment aquest fenomen està associat al contrari, a l'increment de les ones Alfa. Però en aquest cas el registre d'EEG no era gaire vàlid, perquè en estar hiperventilant-me, a causa del moviment dels elèctrodes i dels músculs, s'ha produït una gran quantitat de soroll que ha distorsionat

totes les dades d'EEG registrades durant aquest interval de temps.

Tot i tenir aquesta incongruència, però, s'ha pogut observar un increment en l'activitat registrada en general en l'interval durant el qual m'estava hiperventilant. Aquest fet era esperable, ja que la hiperventilació està associada a aquest fenomen. Tot i així, la major part d'aquest increment estava degut al soroll provocat pel moviment.

Segurament, si s'hagués pogut evitar tot aquest soroll, mantenint els elèctrodes ben ajustats al cap, utilitzant un subjecte sense cabell per a la investigació (per poder apropar els elèctrodes més al cuir cabellut) i mantenint-lo molt quiet, la activitat cerebral registrada tendria menor amplitud i es veuria un increment en la desviació estàndard de RMS Alfa per a l'interval de temps corresponent a la tasca de la hiperventilació.

Les conclusions que és poden extreure d'aquesta investigació són:

- RMS alfa és una mesura més precisa de la variació del ritme alfa durant la realització de diferents tasques que no pas la simple desviació estàndard.
- Al realitzar una tasca aritmètica amb els ulls tancats, l'activitat alfa disminueix.  
Al obrir els ulls i rebre un estímul visual, l'activitat alfa disminueix.
- El soroll fa que la tècnica d'EEG perdi la seva precisió si no és utilitzada en
- condicions ben controlades (aquest fet m'ha impedit, per exemple, observar la variació de l'activitat alfa que realment és produeix durant la hiperventilació).

### Registre d'activitat en diferents zones cerebrals amb l'EEG.

La activitat elèctrica derivada del funcionament neuronal en una zona concreta del cervell es propaga en totes les direccions del cuir cabellut utilitzant el teixit ossi del crani com a mitja de propagació, i pot ser rebuda per elèctrodes situats en gairebé qualsevol part del cervell. Així, amb registres de pocs elèctrodes es pot veure pràcticament tota l'activitat del cervell (tot i que l'activitat generada per una zona cerebral concreta serà percebuda més dèbilment com més lluny d'aquella zona estiguin situats els elèctrodes en qüestió). Tenint en compte aquesta noció, la realització d'EEG, molts cops, es basa en l'ús d'un nombre molt limitat d'elèctrodes.

A més a més, freqüentment la tècnica d'EEG es utilitzada per detectar una anormalitat en l'activitat cerebral i la lesió o malaltia que provoqui aquesta anormalitat, i per a aquesta finalitat, és suficient observar la senyal d'un sol parell d'elèctrodes, situats en la zona apropiada.

No obstant, en un estudi amb EEG poden ser utilitzats tants elèctrodes com sigui necessari per tal d'obtenir la precisió demanada. Els elèctrodes utilitzats poden estar concentrats en una zona determinada del cuir cabellut o bé distribuïts per tot el cap.

En el sistema internacional de registre d'EEG, per exemple, s'utilitzen normalment 21 elèctrodes distribuïts per diferents regions del cuir cabellut i en la Societat Electroencefalogràfica Americana, encara més. Això permet observar l'activitat en zones molt concretes i observar quins ritmes tenen més poder en aquestes zones, sigui mitjançant una anàlisi matemàtica o bé una anàlisi gràfica.

Un ús de la tècnica d'EEG, de fet, és el de poder relacionar l'activitat elèctrica captada per diferents elèctrodes a la zona cerebral responsable de la generació d'aquesta activitat.

Desgraciadament, jo no he pogut obtenir un registre d'EEG utilitzant elèctrodes col·locats en més d'una part del cuir cabellut per tal de poder fer una investigació d'aquest tipus, però si he pogut, no obstant, fer una anàlisi d'aquest tipus de registres obtinguts en una base de dades de senyals biomèdiques suggerida pel meu tutor. Aquesta anàlisi la he documentat en la investigació que he plantejat a continuació:

## Investigació Pràctica N<sup>o</sup>9.

Anàlisi de l'activitat cerebral durant una tasca de moviment i una tasca d'imaginació d'un moviment. Comparació de les dues.

Objectiu:

- A) Analitzar el registre d'EEG originat pels elèctrodes situats en diferents zones del cervell, separant-ho en diferents ritmes.
- B) Observar en quines zones aquests ritmes són més pronunciats al realitzar una tasca d'imaginació o de moviment.
- C) Comparar els ritmes beta i alfa de diferents lòbuls al realitzar una tasca d'imaginació i una tasca de moviment.

Hipòtesis:

- A) Les zones cerebrals relacionades amb la funció que es fa servir (per a la realització d'una tasca) tindran més activitat beta.
- B) Les zones cerebral no relacionades amb la funció que es fa servir tindran menys activitat beta i més activitat alfa.

Material i mètodes:

Per a aquesta investigació s'utilitzaran els arxius de dades obtinguts de la base de Physiobank, part del portal de dades de senyals biomèdiques Physionet.

S'obrirà una col·lecció de dades d'aquest portal titulada "EEG Motor Movement / Imagery Dataset (eegmmidb)". Les dades d'aquesta col·lecció han sigut obtingudes a partir d'un experiment en el que han participat 109 voluntaris. A partir d'aquest esxperiment s'han obtingut 1500 mostres, d'una duració de un o dos minuts, amb els individus fent una de les tasques següents:

1. Una imatge apareix en el costat esquerre o bé en el costat dret de la pantalla. El subjecte obre i tanca el puny corresponent (esquerre o dret) fins que la imatge desapareixi. Després, el subjecte es relaxa.
2. Una imatge apareix a dalt o a baix de la pantalla. El subjecte obre i tanca els dos punys (si la imatge apareix a sobre) o mou els dos peus (si la imatge apareix a sota) fins que aquesta imatge desapareix. Després, l'individu es relaxa.
3. Una imatge apareix a sobre o a sota de la pantalla. El subjecte imagina obrir i tancar els dos punys (si la imatge apareix a sobre) o moure els dos peus (si la imatge apareix a sota) fins que la imatge desapareix. Després, el subjecte es relaxa.

L'interval de la realització d'aquestes tasques està indicat en les anotacions corresponents als diferents arxius d'EEG pels següents marcadors:

T0 - L'individu esta relaxat amb ulls tancats o oberts

T1 – L'individu ha de realitzar un moviment real o imaginari de

- la mà dreta (mostres 3,4,7,8,11,12)
- les dues mans (mostres 5,6,9,10,13,14)

T2 – L'individu ha de realitzar un moviment real o imaginari de

- la mà dreta (mostres 3,4,7,8,11 i 12)
- els dos peus (mostres 5,6,9,10,13,14)

Un cop oberta la col·lecció de dades, es descarregaran els registres de dos subjectes que han participat en l'experiment. Aquests registres contindran registrada la seva activitat cerebral durant 1 minut. Els individus són escollits simplement pel criteri de millor documentació (millors anotacions) que acompanya l'arxiu del seu registre. En quant al temps, l'interval elegit, 1 minut, es considera suficientment llarg pels objectius d'aquesta investigació.

A més, aquest interval de temps relativament breu facilita considerablement els càlculs matemàtics, ja que quan menor sigui la mida de l'arxiu (i, quan menys temps dura el registre, menor serà aquesta mida), menor també serà el temps trigat a processar les dades que aquest arxiu conté.

L'arxiu en qüestió és descarregarà en format .mat, ja que aquest és el format predeterminat del programa d'anàlisi matemàtic que s'utilitzarà per la anàlisi de les dades – Matlab.

En el nostre cas, un dels arxius descarregats serà "S006\_R10.mat". Del nom és pot saber que correspon a un dels primers subjectes examinats (Subjecte #6) i a la mostra #10 d'aquest subjecte. La tasca que ha tingut que realitzar aquest individu ha sigut la següent:

- Durant els segons 0 – 4.1: estar relaxat.
- Durant els segons 4.1 – 8.2: estar imaginant que esta movent els seus peus.
- Als segons 8.2 – 12.3: tornar a relaxar-se a relaxar-se, repetint el cicle una altra vegada.

Amb aquest arxiu es realitzarà el procediment següent:

1. S'analitzarà l'activitat cerebral de les següent zones: Fp1\_F3, F3\_C3, C3\_P3, P3\_O1, Fp3\_F4, F4\_C4, C4\_P4, P4\_O2, O1\_A1, O2\_A2 (Veure Doc. 30 a continuació).

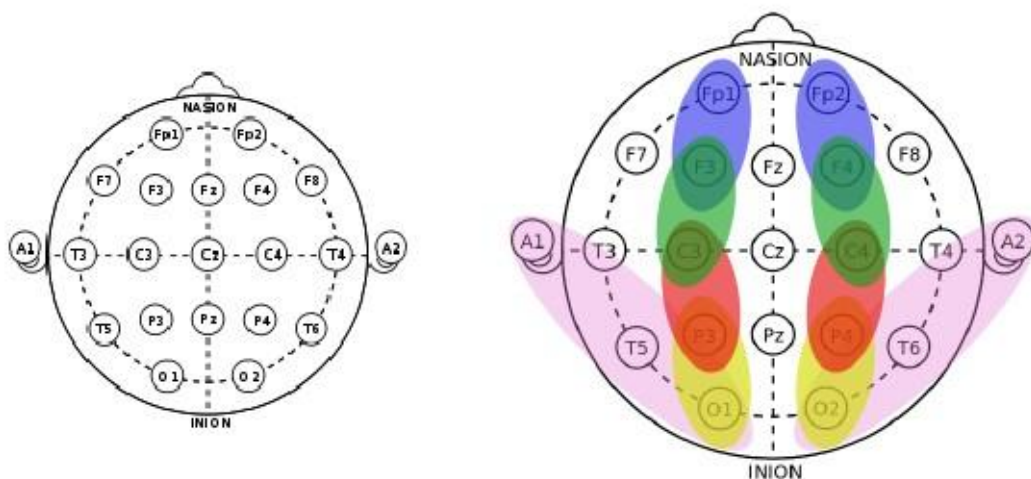
Com l'activitat que registra l'EEG és una activitat elèctrica, no pot ser mesurada amb un sol elèctrode. El que sí es pot fer és mesurar la diferència de potencial (Voltatge) entre dos elèctrodes determinats, i per això les diferents zones on es registra la senyal són representades amb els noms d'aquests (Fp1\_F3 correspon a la zona delimitada pels elèctrodes Fp1 i F3, per exemple).

Del nom d'aquests elèctrodes, cada lletra fa referència a una determinada zona

cortical subjacent al elèctrode. Així, F fa referència al lòbul frontal, P al lòbul parietal, i O al lòbul occipital.

La lletra C és refereix al lòbul central que no existeix com a tal, però que serveix com a punt de referència en els estudis amb EEG. Els elèctrodes A estan situades als lòbuls de les orelles i permeten conèixer l'activitat elèctrica que el cos té "de fons".

S'han elegit aquestes zones per l'estudi perquè són les habitualment utilitzades en les investigacions clíniques (opinió del meu tutor de parc científic – Juan Pablo Téllez). Els càlculs de voltatge entre elèctrodes es faran longitudinalment, és a dir, es mesurarà el voltatge entre els elèctrodes situats un després de l'altre verticalment, i no horitzontalment (Veure Doc. 30.)



Doc. 30. Esquerra: La posició dels 21 elèctrodes diferents que formen part del sistema d'elèctrodes 10-20 internacional.

Dreta: Les zones formades pels diferents elèctrodes l'activitat registrada pels quals s'estudiarà en aquesta investigació. Les zones blava, verda, vermella, groga i lila corresponen als lòbuls frontal, "central", parietal, occipital i temporal, respectivament. (Font: Wikipedia, Imatge modificada per el treball).

2. És separarà la activitat registrada en tots els elèctrodes mencionats anteriorment en diferents tipus d'ones (ritmes) utilitzant el filtre de freqüència. Tot seguit, és farà una representació gràfica d'aquests ritmes en diferents zones (demarcades pels elèctrodes) al llarg d'un minut. Posteriorment, aquestes representacions es compararan entre si. A partir d'aquesta anàlisi, és podrà comparar quines zones tenen més activitat beta i quines alfa en realitzar la tasca d'imaginació, i, per tant, per part de quines zones hi ha un "esforç mental", i quines estan més relaxades.

3. És compararà l'activitat alfa i beta en dues zones determinades a una escala de mili-segons per veure com varia al començar la tasca i en acabar-la. En aquest cas les zones elegides seran Fp1\_F3 (corresponent al lòbul frontal esquerre) i P3\_O1 (corresponent al lòbul occipital, també de l'hemisferi esquerre). Per raons explicades en la introducció d'aquest apartat, a partir de la variació de l'activitat en aquestes zones es podran fer deduccions relativament precises sobre la variació de l'activitat en totes les

zones del cervell.

Només s'observarà aquesta activitat (alfa i beta) durant l'interval de 0-8.2 segons (els primers 82 mili-segons), ja que allò que ens interessa és veure com varien aquests dos ritmes quan l'individu passa del repòs a la realització de la tasca.

El segon arxiu elegit serà S001\_R05.mat. Com és pot veure, correspon al registre del subjecte #1 i a la mostra #05. En aquesta mostra el individu ha tingut que realitzar la tasca següent:

- Durant els segons 0 – 4.1: estar relaxat.
- Durant els segons 4.1 – 8.2: estar movent els seus peus.
- Als segons 8.2 – 12.3: tornar a relaxar-se, repetint el cicle.

Aquest arxiu serà analitzat utilitzant el procediment descrit anteriorment, tot i que s'ometrà una petita part d'aquest. Es realitzarà una representació gràfica dels ritmes alfa i beta de les diferents zones (Fp1\_F3, F3\_C3, C3\_P3, P3\_O1, Fp2\_F4, F4\_C4, C4\_P4, P4\_O2, O1\_A1, O2\_A2) però no de les ones delta ni teta, ja que aquestes són irrellevants en aquest cas i per tant no ens aportaran dades gaire útils. Tampoc ens aportarà informació útil la comparació d'aquest ritmes entre les dues mostres (aquesta i la mostra #10 del Subjecte #6).

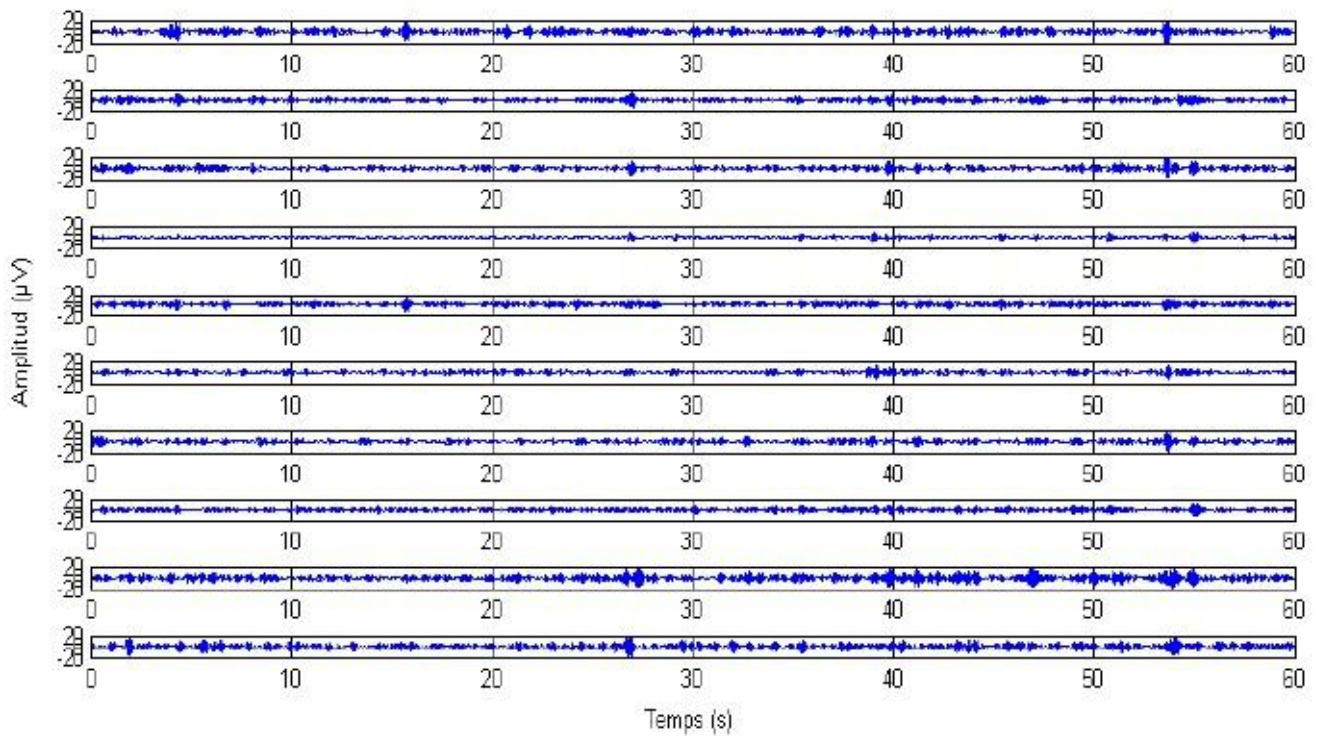
Un cop feta l'anàlisi mencionada anteriorment, és compararan les representacions gràfiques dels dos ritmes (alfa i beta) entre les dues mostres.

Finalment, com en la mostra #10, es compararan les ones alfa i beta en dues zones cerebrals determinades (corresponents a una gran part dels lòbuls Frontal i Occipital esquerre) en els primers 8,2 segons del registre.

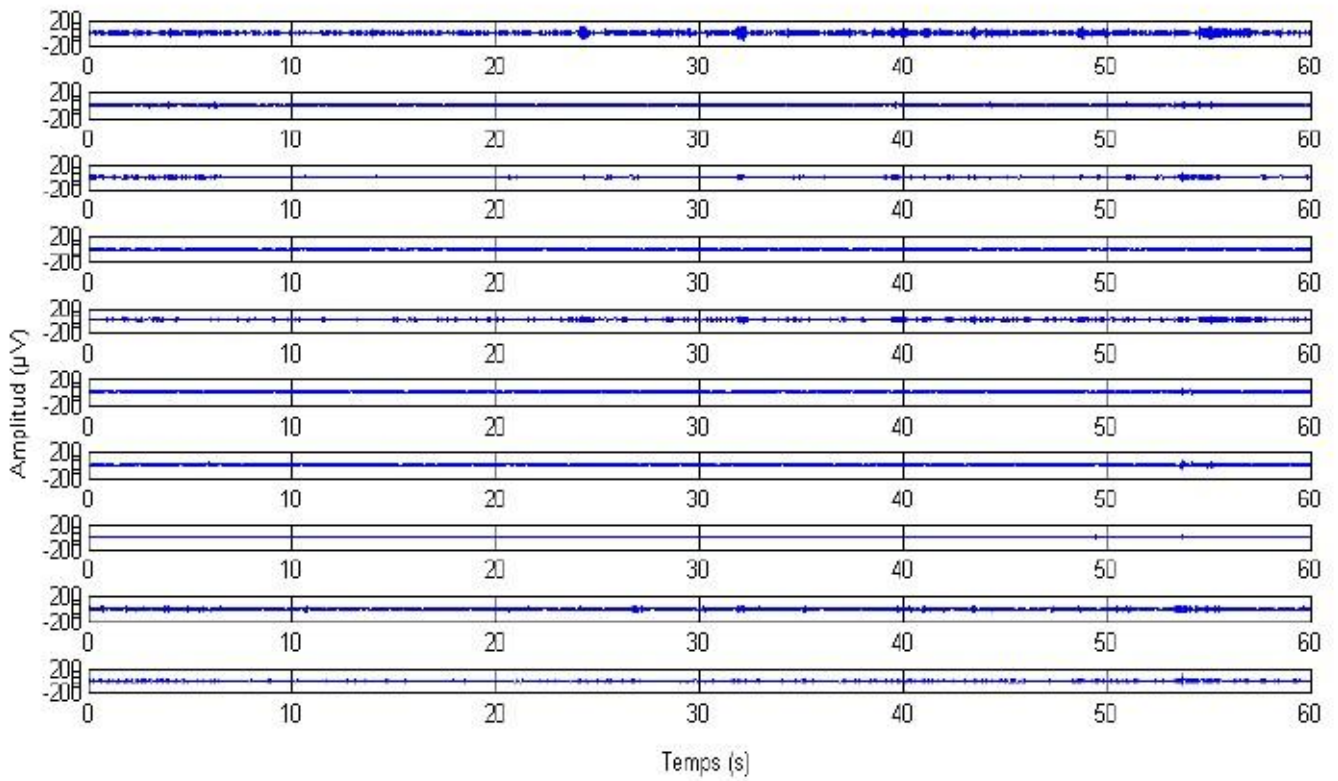
Resultats:

Subjecte #6, Mostra #10:

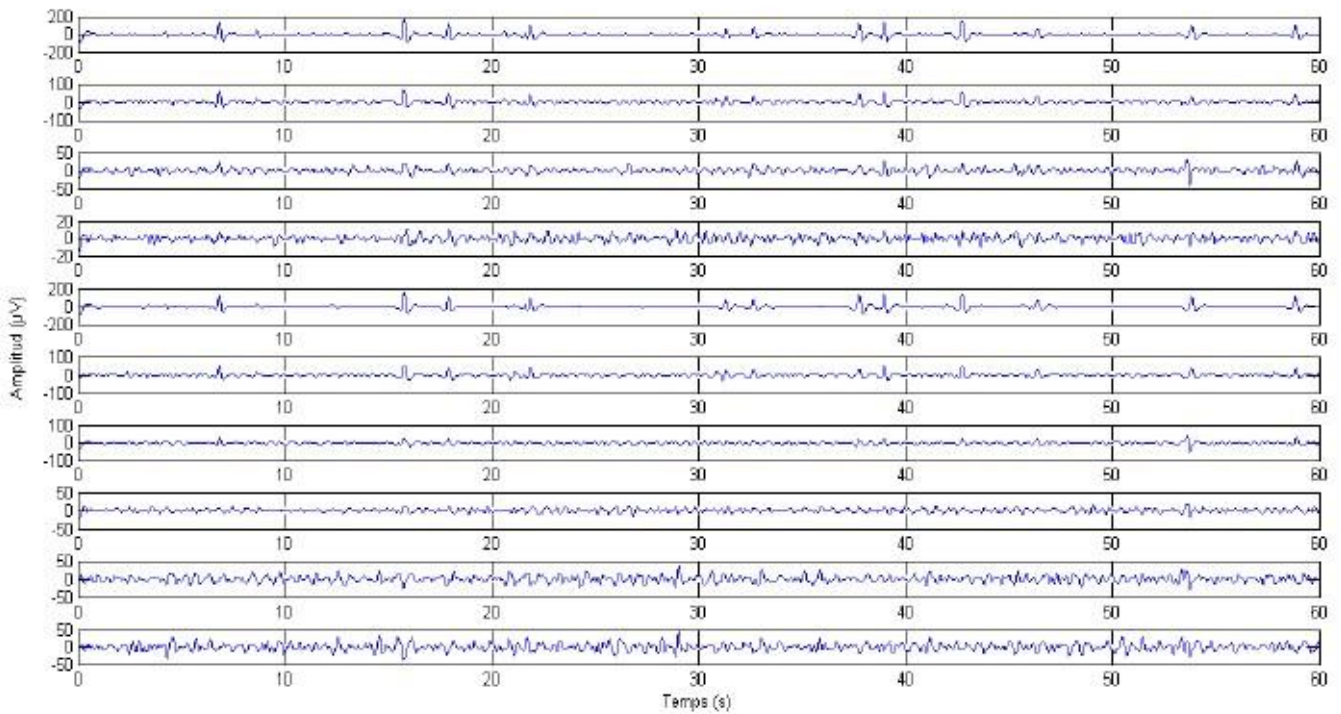
Activitat alfa en diferents zones cerebrals del subjecte (En ordre, Fp1\_F3, F3\_C3, C3\_P3, P3\_O1, Fp2\_F4, F4\_C4, C4\_P4, P4\_O2, O1\_A1, O2\_A2)



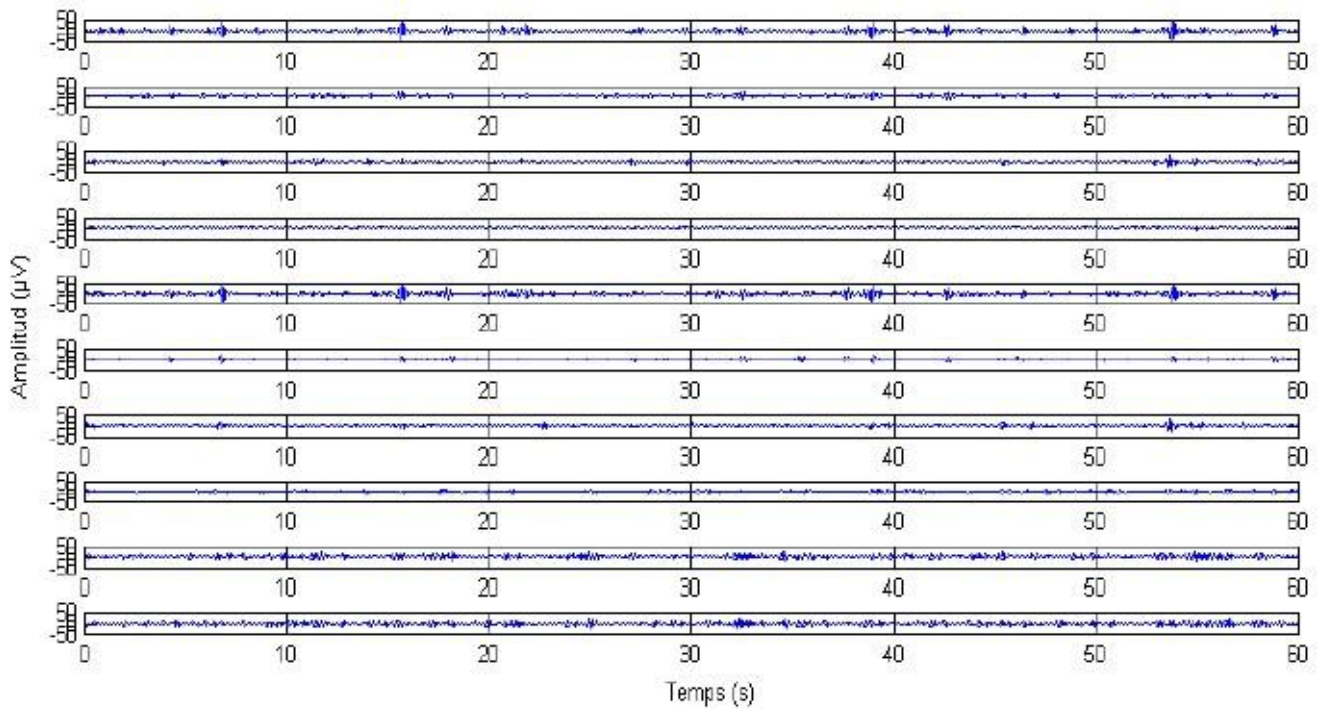
Activitat beta en diferents zones cerebrals del subjecte (En ordre, Fp1\_F3, F3\_C3, C3\_P3, P3\_O1, Fp2\_F4, F4\_C4, C4\_P4, P4\_O2, O1\_A1, O2\_A2):



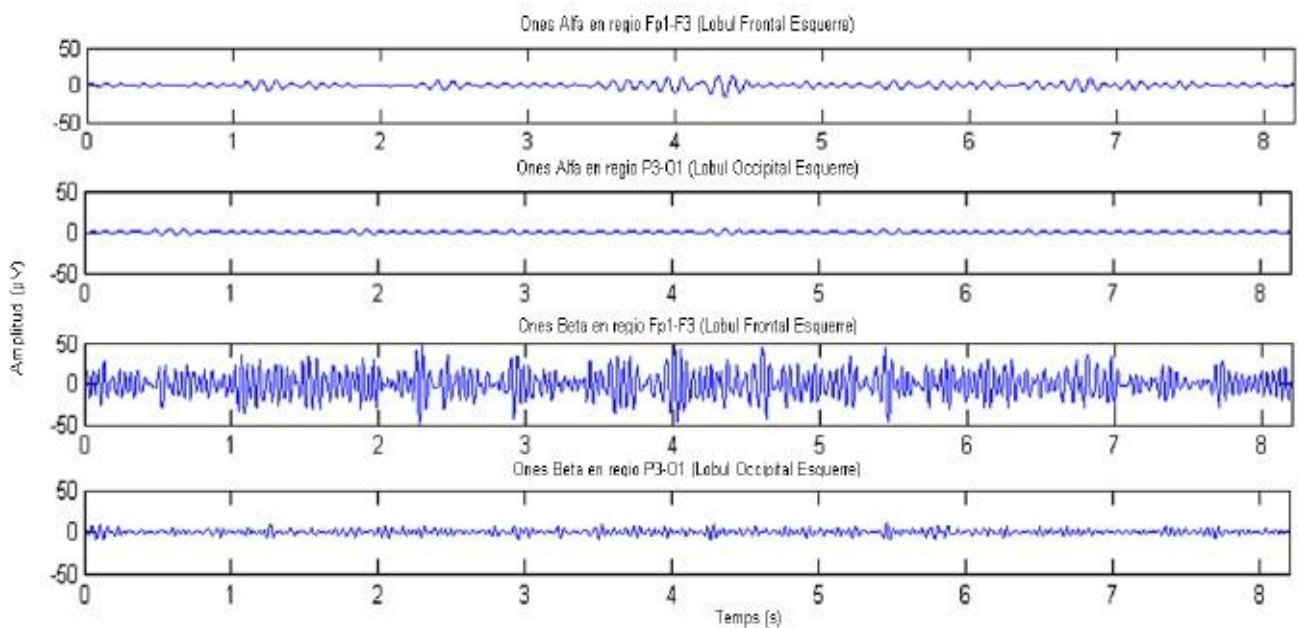
Activitat delta en diferents zones cerebrals del subjecte (En ordre, Fp1\_F3, F3\_C3, C3\_P3, P3\_O1, Fp2\_F4, F4\_C4, C4\_P4, P4\_O2, O1\_A1, O2\_A2):



Activitat theta en diferents zones cerebrals del subjecte (En ordre, Fp1\_F3, F3\_C3, C3\_P3, P3\_O1, Fp2\_F4, F4\_C4, C4\_P4, P4\_O2, O1\_A1, O2\_A2):

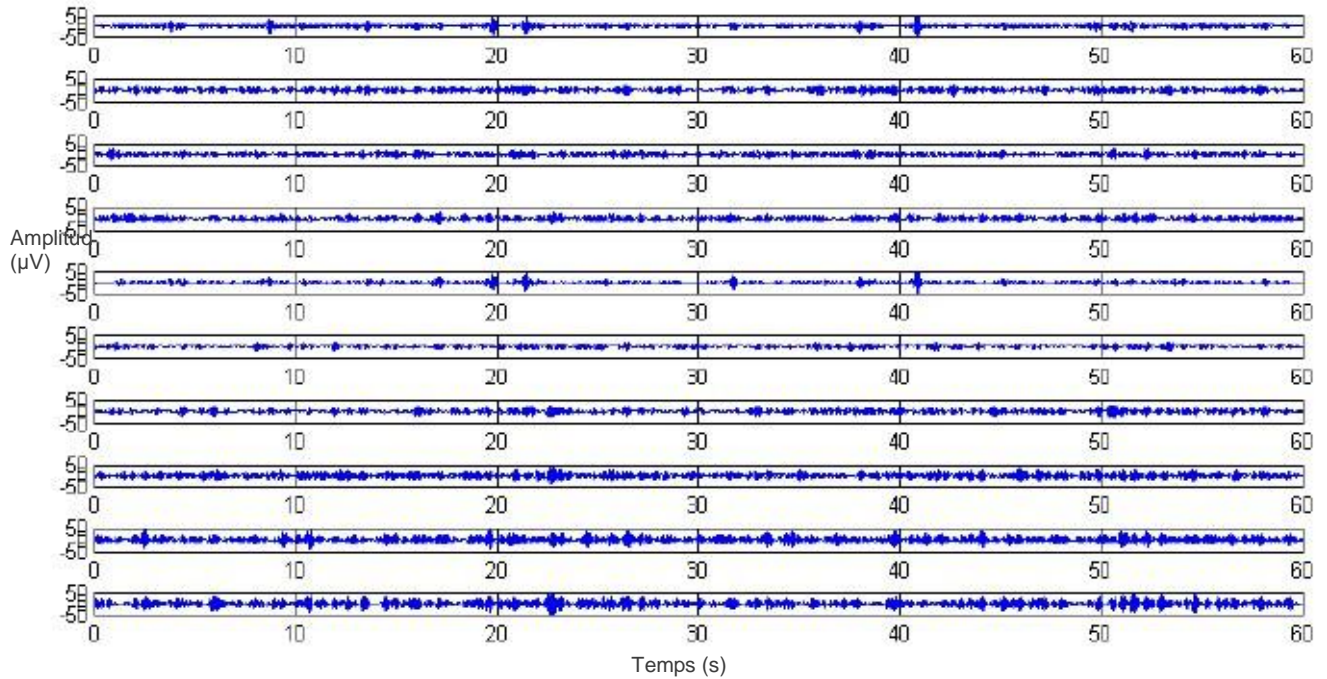


Comparació dels ritmes alfa i beta en el "lòbul occipital esquerre" (Zona demarcada pels elèctrodes P3\_O1), i "lòbul frontal esquerre" (Zona demarcada pels elèctrodes Fp1\_F3).

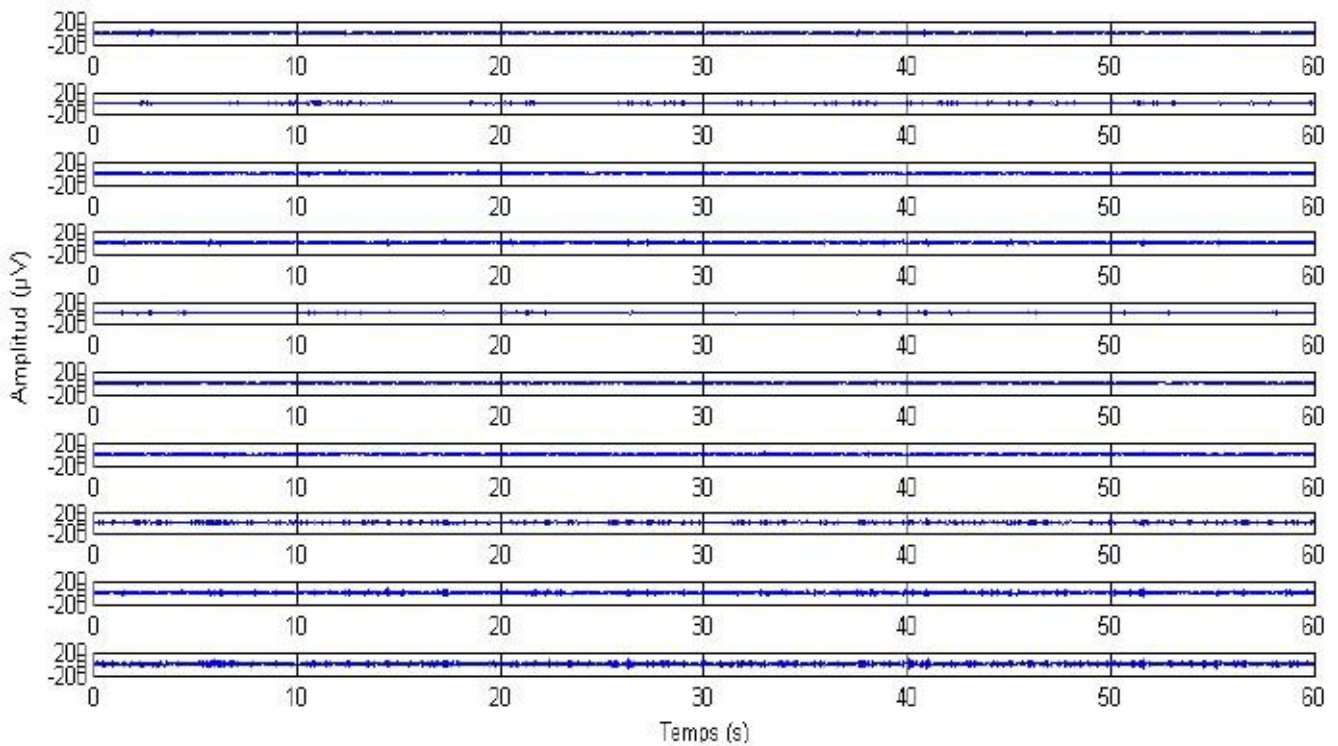


Subjecte #1 Mostra #5:

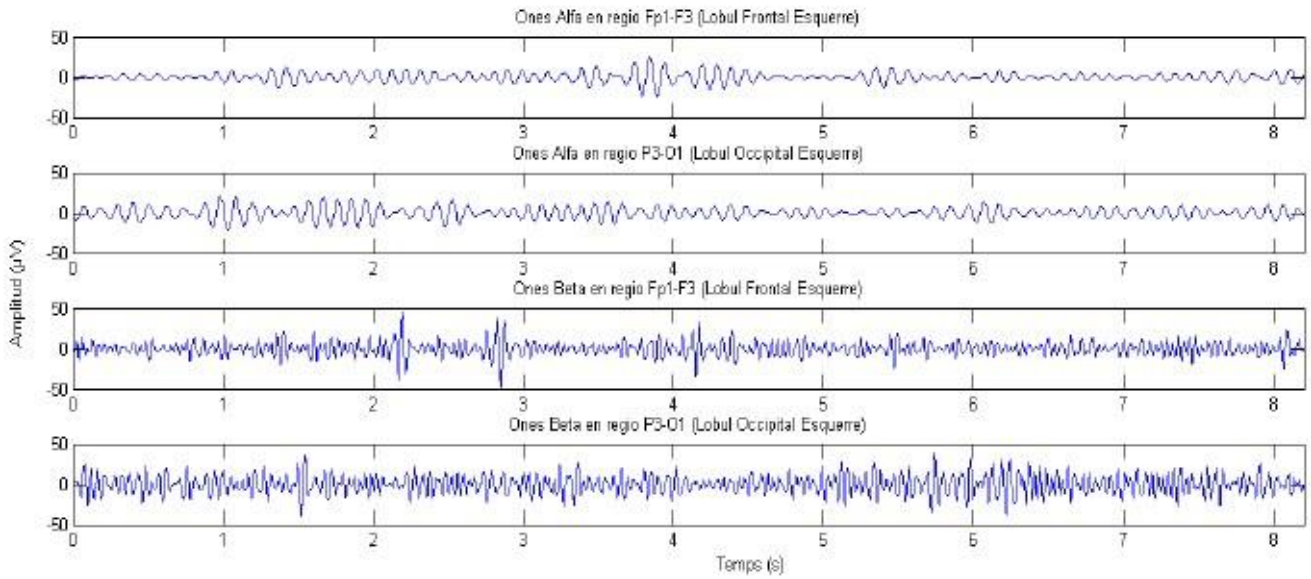
Activitat alfa en diferents zones cerebrals del subjecte (En ordre, Fp1\_F3, F3\_C3, C3\_P3, P3\_O1, Fp2\_F4, F4\_C4, C4\_P4, P4\_O2, O1\_A1, O2\_A2)



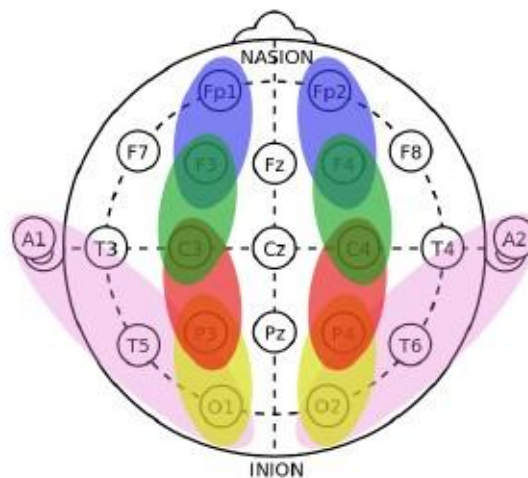
Activitat beta en diferents zones cerebrals del subjecte (En ordre, Fp1\_F3, F3\_C3, C3\_P3, P3\_O1, Fp2\_F4, F4\_C4, C4\_P4, P4\_O2, O1\_A1, O2\_A2)



Comparació dels ritmes alfa i beta en el "lòbul occipital esquerre" (zona demarcada pels elèctrodes P3\_O1), i el "lòbul frontal esquerre" (zona demarcada pels elèctrodes Fp1\_F3):



Anàlisi dels resultats:



Doc. 31. Model de referència de les zones cerebrals delimitades pels diferents elèctrodes. Les zones blava vermella, groga i lila corresponen, en gran part, als lòbuls frontal parietal, occipital i temporal, respectivament, i la zona verda, a la regió central del cervell. (Font: Wikipedia, imatge modificada per el treball).

Subjecte 6, Mostra 10 – Imaginació de l'acció d'elevació dels dos peus alhora:

A partir dels registres d'EEG visualitzats s'ha pogut observar que l'activitat alfa predominant és troba en les zones O1\_A1 i O2\_A2, corresponents als lòbuls occipital i temporal (Doc. 31.). Tot i així, en aquestes mateixes zones, també s'ha pogut observar activitat beta, que era molt major que l'activitat alfa (l'activitat alfa s'ha observat a una escala de -50 a 50  $\mu\text{V}$ , mentre que la beta, a l'escala de -200 a 200  $\mu\text{V}$ ).

Això segurament és degut a que les zones O1\_A1 i O2\_A2 participin en el procés de la "visualització" del moviment, ja que una gran part d'aquestes zones (O1\_A1 i O2\_A2) és localitza just a sobre del lòbul occipital – lòbul que conté la major part de l'àrea visual.

Cal mencionar que estudis amb ressonància magnètica funcional sobre tasques d'imaginació i de realització de moviment revelen una activació d'aquestes zones en realitzar qualsevol de les dues tasques anteriors [114], fet que sembla reforçar la idea de que hi hagi un "esforç" per part d'aquestes zones en la imaginació del moviment.

També és pot observar una activitat alfa en la zona Fp1\_F3 (corresponent al lòbul frontal esquerre) més abundant que en les altres zones (a excepció de les zones O1\_A1 i O2\_A2). Però aquesta mateixa zona hi ha també una activitat beta, amb una amplitud molt més gran (la activitat alfa s'observa a escala -20-20  $\mu\text{V}$  i la beta, a -200-200  $\mu\text{V}$ ), de manera que la activitat predominant d'aquesta zona, com en el cas anterior, és la beta.

Aquest fet al seu torn és degut a que el lòbul frontal participa en les funcions executives com la imaginació i planificació, i per tant segurament també hi participa en la imaginació i la planificació del moviment. Així mateix, hi apareix una activitat beta relativament intensa en la zona Fp2\_F4, tot i que aquesta aparició és periodica. Això podria implicar que hi ha una concentració per part d'aquesta zona durant determinats moments,

períodes.

Segurament aquests períodes apareixen just abans de realitzar la tasca, és a dir, just abans d'imaginar el moviment, i són deguts al fet que aquesta zona estigui involucrada, possiblement, en la planificació prèvia del moviment que després serà imaginat.

També és pot observar activitat theta – associada amb la imaginació, la meditació i el pensament “intern” - en les zones O1\_A1 i O2\_A2, que, com vaig mencionar anteriorment, cobreixen una gran part del lòbul occipital, fet que dona suport a la hipòtesi anterior que aquestes zones estiguin involucrades en la imaginació del moviment.

L'activitat theta també és també predominant en les zones Fp1\_F3 i Fp2\_F4, respecte a les altres zones, de manera que es podria suposar que aquestes zones també estan involucrades en la imaginació del moviment, i seria de fet una suposició ben lògica, ja que aquestes zones corresponen al lòbul frontal, lòbul participació del qual en la funció d'imaginació, de planificació i del pensament abstracte (de les funcions executives, bàsicament) ha sigut demostrada en diversos estudis [120]. Així mateix, s'ha pogut veure que aquestes zones tenen una abundant activitat beta, de manera que realitzen un “esforç” en el transcurs del experiment.

L'activitat delta en aquest cas és irrellevant, ja que aquesta s'associa a diferents fenòmens quan l'individu es troba en estat de son, normalment (a diferents ritmes de son, bàsicament). Com que en aquest cas l'individu estava despert, de la anàlisi d'aquest ritme no s'obtidria cap resultat adequat.

En la comparació de l'activitat alfa i beta en els lòbuls frontal i occipital esquerre, és pot veure el següent:

- Just al començar la tasca d'imaginació, en el segon 4.1 (zona del registre marcada amb indicador  $t_2$ ), hi ha un increment d'activitat alfa en el lòbul frontal esquerre. Aquest increment es normalitza al cap de pocs segons. Tot i així, l'activitat predominant en aquest lòbul durant tot el temps (tant durant la realització de la tasca com no) és la beta. En el lòbul occipital esquerre, ni l'activitat alfa ni la beta varien significativament.
- Es podria dir que l'activitat predominant és la beta.

A partir d'aquests resultats solament és pot extreure la conclusió que ni el lòbul frontal ni l'occipital esquerres participen significativament en la tasca de la imaginació del moviment. L'activitat que és present en ells no varia amb la tasca, i és, doncs, l'activitat “de fons” que tenen aquests lòbuls.

Existeix, no obstant una excepció a la afirmació anterior. Aquesta excepció és que el lòbul frontal esquerre té un increment d'activitat alfa al començar la tasca, fet que podria implicar que al començar una tasca d'imaginació, una determinada part d'aquest lòbul perd l'estat “d'alerta”, redueix el nivell de “concentració” en comparació al moment en què l'individu esta en repòs o en mig de la realització de la tasca (recordeu que les ones alfa estan associades a la relaxació).

No obstant, no hi ha una causa aparent que pugui produir aquesta relaxació. De fet, el meu tutor m'ha comentat que segurament aquest increment d'activitat alfa estigui degut al "soroll"- és a dir, és molt probable que estigui provocat per altres factors que no siguin l'activitat cerebral de l'individu (recordeu que el soroll era provocat pel moviment, bàtec del cor, interaccions elèctriques de l'exterior...).

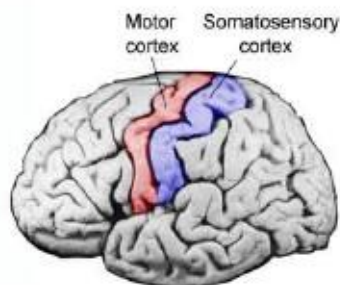
Aquesta explicació és molt probable perquè la senyal que vaig analitzar corresponia a la realització de la tasca per l'individu el primer cop, i, normalment quan és fan anàlisis d'activitat EEG, les primeres vegades que l'individu realitza la tasca es deixen sense incloure en el càlcul, per tal de que aquest "s'acostumi" a la tasca que ha de fer i redueixi el seu moviment i el seu pols.

Subjecte 1, Mostra 5 – Realització de l'acció d'elevació dels dos peus alhora:

L'activitat alfa predominant (respecte les altres zones) és troba en les zones O1\_A1 i O2\_A2. Tot i així, en aquestes zones s'ha pogut observar una activitat beta relativament intensa, molt major que alfa (l'activitat alfa s'ha pogut observar a l'escala de -50 a 50  $\mu\text{V}$ , i la beta, de -200 a 200  $\mu\text{V}$ ). Això probablement estigui degut al fet que la persona al realitzar la acció de l'elevació dels dos peus hagi utilitzat el sistema visual, la major part anatòmica del qual esta situat en el lòbul occipital (parcialment cobert per les zones O1\_A1 i O2\_A2), per a controlar el seu moviment i rebre una retroalimentació positiva sobre com el realitzava. Estudis amb ressonància magnètica funcional sobre tasques d'imaginació i de realització de moviment revelen una activació d'aquestes zones en realitzar qualsevol de les dues tasques [114], de manera que és ben probable que la presència de l'activitat beta en elles indiqui un "esforç mental" per la seva part.

Visualment és pot observar que l'activitat beta predominant és troba en les zones Fp1\_F3, P3\_O1, F4\_C4 (sense considerar les zones O1\_A1 i O2\_A2). En el lòbul frontal (Fp1\_F3) aquesta activitat podria estar deguda a la participació que té aquest lòbul en la planificació del moviment i/o en la seva realització, doncs en la part posterior d'aquest lòbul es troben els còrtex motor i premotor (Doc. 32.), ambdós encarregats del control i la coordinació dels moviments voluntaris.

Així mateix la activitat beta de la zona F4\_C4, corresponent a la part del cuir cabellut situat just a sobre del lòbul "central" (una part del lòbul frontal, ja que el lòbul central no existeix com a tal i només serveix com un punt de referència) també pot ser explicada per la localització dels còrtex motor i premotor just a sota d'aquesta zona.



L'activitat beta present en la zona P3\_O1, corresponent al lòbul parietal-occipital, segurament pugui ser explicada per la presència del còrtex somatosensorial, que forma part del còrtex responsable d'integrar la informació procedent del tacte i es troba situat sota aquesta zona (P3\_O1) del cuir cabellut. És molt probable que, sigui conscient o inconscientment, la persona hagi utilitzat el seu sentit del tacte per coordinar el seu moviment i per rebre retroalimentació positiva sobre com ho fa.

Alternativament, aquesta activitat també podria estar deguda a "l'esforç" que el lòbul occipital de la persona està "realitzant" perquè està sent utilitzat pel subjecte per guiar el seu moviment. En estudis amb ressonància magnètica funcional [114, 117] sobre tasques de realització i d'imaginació del moviment, com vaig mencionar anteriorment, s'ha pogut observar també una activació d'aquesta zona en realitzar l'acció del moviment (i la imaginació d'aquest).

- En incrementar la resolució temporal a mili-segons, es pot observar un increment en l'activitat alfa del "lòbul frontal esquerre" (Fp1\_F3) just abans de començar el moviment. Aquest increment té un gran semblança al present en la mostra 10 del subjecte 6 al començar la tasca d'imaginació. Tot i així, al llarg de tot el registre (tant durant la realització de la tasca com durant el repòs), el ritme predominant d'aquesta zona era el beta.  
En el lòbul occipital esquerre (P3\_O1), també és podria dir, a partir d'una
- estimació visual, que el ritme predominant és el beta.

Zones activades:

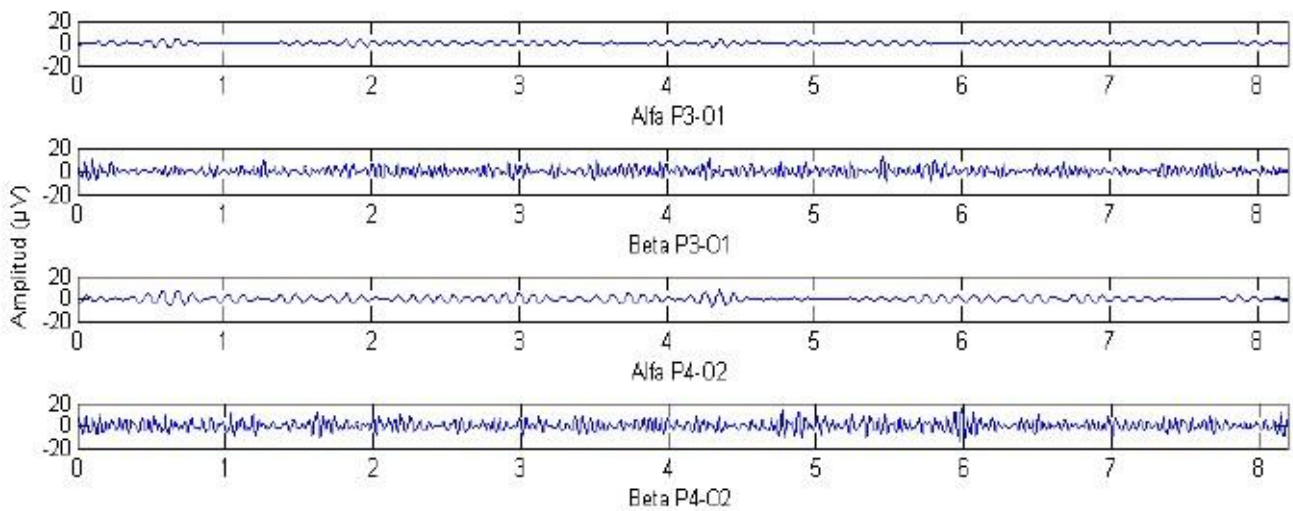
Altres estudis sobre tasques de realització i imaginació del moviment demostren que les zones cerebrals relacionades tant amb la funció de realització com de imaginació del moviment són el gir fusiforme (part del lòbul temporal i occipital), el lòbul frontal, els girs del lòbul occipital<sup>[114]</sup> l'àrea motora i premotora<sup>[115-117]</sup> i el lòbul parietal superior<sup>[117]</sup>. En el nostre cas, s'ha observat la presència d'una activitat beta abundant sobre la majoria d'aquestes zones excepte el còrtex motor.

En la tasca de realització del moviment hi havia present activitat beta abundant només sobre de la part dreta del còrtex motor.

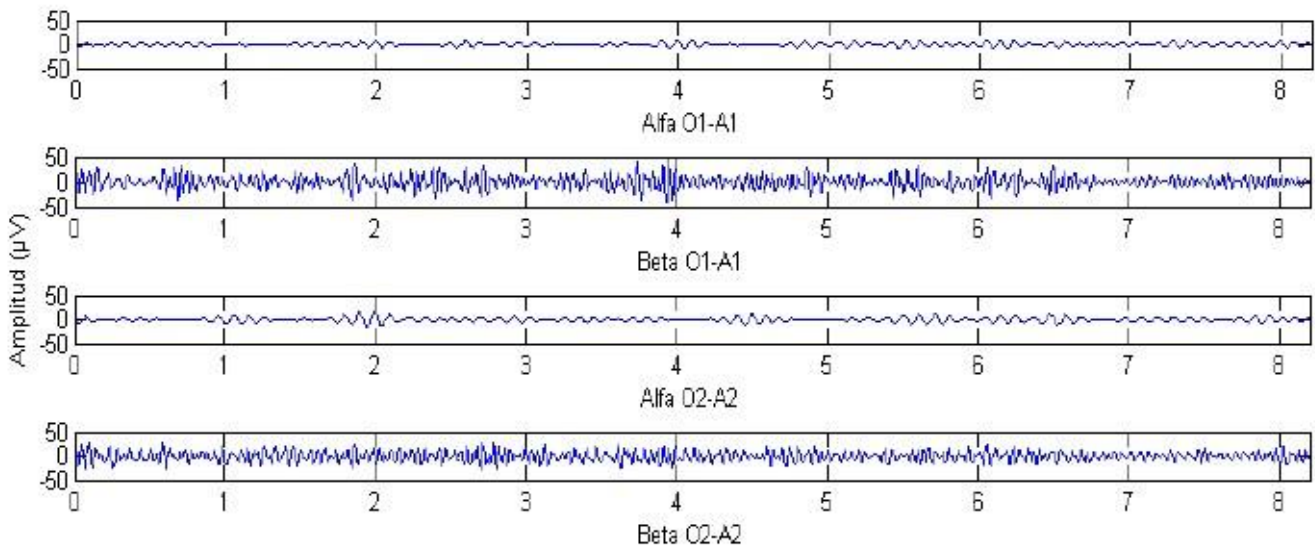
Estudis<sup>[114]</sup> també demostren una desactivació del gir superior temporal (part del lòbul temporal) i del lòbul parietal inferior tant durant la realització com durant la imaginació del moviment.

Com en les visualitzacions dels diferents tipus d'activitat que vaig obtenir anteriorment no és podia veure ben bé quina és l'activitat predominant en aquestes zones a causa d'haver utilitzat una escala molt gran, vaig decidir fer, amb els resultats obtinguts de la investigació anterior, dos visualitzacions més utilitzant una escala més petita (amb un recorregut de -20 a 20  $\mu$ V per el lòbul parietal i de -50 a 50  $\mu$ V per el lòbul temporal), tant per l'activitat alfa com beta. Els resultats que he obtingut són els següents:

Zona del cervell Parietal-Occipital (Lòbul Parietal i Occipital)



#### Zona del cervell Occipital-Temporal



Com és pot veure, l'activitat beta és la predominant en les zones corresponent als lòbuls occipital, temporal, parietal esquerre i fins i tot és podria argumentar que aquesta també és l'activitat predominant en la zona corresponent al lòbul parietal dret.

Les conclusions que és poden extreure a partir d'aquests resultats són les següents:

- Hi ha una abundant activitat beta en les zones O1\_A1 i O2\_A2. Durant la tasca d'imaginació sembla ser que tenen aquesta activitat per la involucració dels lòbuls occipitals – situats justament sota aquestes zones del cuir cabellut – en aquesta tasca, i durant la tasca de realització del moviment, per la involucració del sistema visual en el procés de control del moviment.

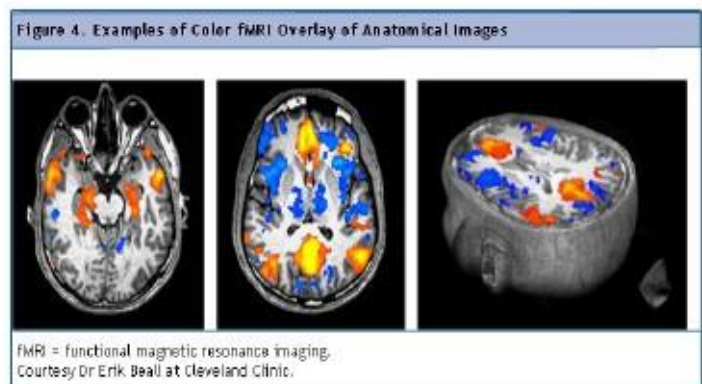
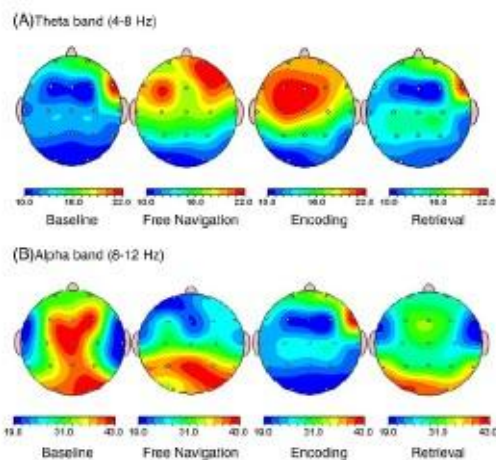
- Hi ha una abundant activitat beta en la zona Fp1\_F3 durant la realització de les dues tasques, segurament per la utilització d'una funció semblant (imaginació en la tasca d'imaginació del moviment i planificació en la tasca de la realització d'aquest). Tot i així, la possibilitat que hi hagi activitat beta en aquesta zona per dues raons diferents (imaginació del moviment en un cas, i la seva coordinació per l'ús del còrtex motor en l'altre) no pot ser descartada.
- Just abans de començar la tasca, ja sigui de imaginació o de moviment, hi ha un increment en l'activitat alfa del lòbul frontal esquerre (Fp1\_F3) durant un breu interval de temps. No hi ha una causa aparent que pugui explicar aquest fenomen. És probable que en realitat no correspongui a la variació de l'activitat neuronal sinó al soroll provocat per altres factors.
- En el subjecte que esta imaginant el moviment, en les zones O1\_A1, O2\_A2, Fp1\_F3 i Fp2\_F4 predomina l'activitat theta, associada amb la meditació, relaxació profunda i imaginació.
- En el subjecte que esta realitzant el moviment també hi ha una abundant activitat beta durant certs períodes en la zona Fp2\_F4, corresponent al lòbul frontal dret. Aquesta segurament és deguda a la participació d'aquest lòbul en la planificació del moviment.
- En el subjecte que esta realitzant el moviment hi ha una activitat beta relativament intensa present en la zona P3\_O1, corresponent a una part tant del lòbul occipital i a una part del lòbul parietal. La persona o bé el sistema somatosensorial o bé el sistema visual per guiar el seu moviment.
- Té una abundant activitat beta en la zona F4\_C4, fet que mostra un que hi ha un "esforç" per part d'aquesta zona. Segurament aquest "esforç" el realitza el còrtex motor, situat just a sota d'aquesta zona.
- La hipòtesi A (Les zones cerebrals relacionades amb la funció que es fa servir per a la realització d'una tasca tindran més activitat beta) no pot ser acceptada com a vàlida – el còrtex motor és una de les parts que més es fa servir tant per a la imaginació del moviment com per el moviment mateix, però no és de les que té més activitat beta ni durant la imaginació, ni durant el moviment.
- La hipòtesi B (Les zones cerebral no relacionades amb la funció que es fa servir tindran menys activitat beta i més activitat alfa) tampoc pot ser acceptada com a verdadera. El gir superior temporal i el lòbul parietal inferior en altres estudis sobre tasques de imaginació-realització del moviment no tenen activitat durant les tasques, i, per tant, s'ha de suposar que no estan relacionades ni amb la funció del moviment ni amb la de la seva imaginació. En el nostre cas, però, l'activitat predominant en aquestes zones era la beta, i l'activitat alfa en elles tenia menys amplitud.

Usos addicionals de l'electroencefalografia:

Com s'ha pogut veure en la investigació anterior, l'EEG també serveix per veure quines zones cerebrals estan “més alertes”, és a dir, per part de quines zones hi ha més atenció, més “esforç”, i, per tant, en certa manera, quines zones tenen més activitat en realitzar una determinada tasca.

En funció de la posició i la quantitat d'elèctrodes utilitzats, aquestes zones poden ser detectades amb més o menys precisió. Amb tècniques de processament de dades de l'electroencefalograma una mica més avançades, fins i tot és pot visualitzar la activació de diferents regions del cervell al llarg del temps, creant un “mapa” de l'activitat cerebral.

Tot i així, cal mencionar que la precisió d'aquesta visualització sempre serà menor que la de les tècniques més relativament invasives, com per exemple la neuroimatge (PET o SPECT, bàsicament).



Doc. 33. Dreta - Visualització de l'activitat cerebral utilitzant una tècnica de neuroimatge (ressonància magnètica funcional). Esquerra – Visualització de l'activitat cerebral utilitzant la tècnica de EEG. (Font: Cleveland Clinic, Brain Research <sup>[118]</sup>)

L'EEG també s'utilitza amb altres finalitats, com per exemple per l'extracció dels potencials evocats del registre i la posterior anàlisi d'aquests potencials.

Desgraciadament, no vaig poder realitzar cap pràctica d'aquesta mena, tot i que sí he pogut observar diferents estudis que tenien com a base l'anàlisi d'aquests potencials, en 3 dels laboratoris en els que he pogut assistir (Parc Científic d'Universitat de Barcelona, laboratori d'Universitat Pompeu Fabra i laboratori de BRAINLAB, UB). En aquests laboratoris la tècnica d'estudi de potencials evocats (també anomenats ERP – Even Related Potentials) ha sigut molt activament utilitzada, fet pel qual penso que té una gran importància en els estudis de neurociència que es fan avui en dia.

Aquesta tècnica consisteix en recordar l'activitat que genera el cervell d'una persona

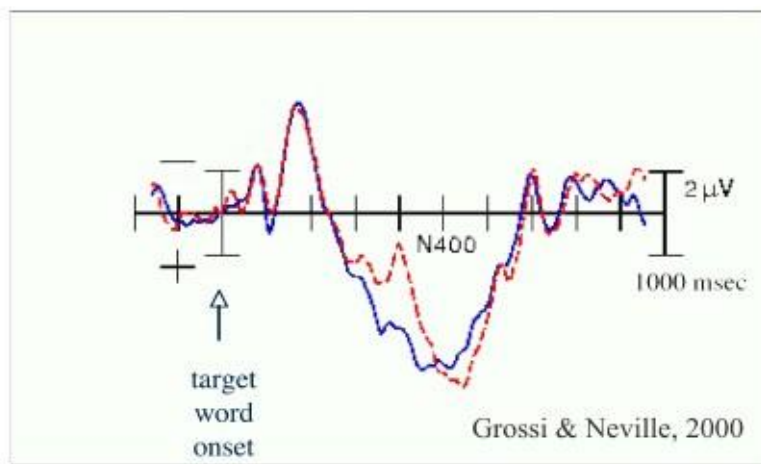
durant un estímul, i just després de rebre aquest estímul – com una resposta a aquest.

Per a això, l'individu examinat rep un determinat estímul sensorial cada interval de temps determinat, per exemple, un só cada 5 segons. Tant durant la recepció (i conseqüent "integració") de l'estímul com durant l'elaboració de la resposta a aquest s'activen unes determinades xarxes neuronals. L'activació d'aquestes xarxes produeix una activitat que sobresurt a la activitat elèctrica que té el cervell "de fons", i que pot ser registrada amb l'electroencefalograma i analitzada amb una relativa precisió, sempre i quan es filtra el soroll que inevitablement apareix en el registre. Aquesta filtració es realitza sotmetent a un estudi d'EEG a milers d'individus, i fent-los rebre el mateix estímul milers de vegades, tot seguit fent la mitjana estadística de la activitat registrada amb EEG de tants individus i tantes vegades com siguin necessàries per eliminar el soroll.

Els usos que té aquesta tècnica (anàlisi de potencials evocats) són nombrosos. En el laboratori d'UPF vaig poder observar com aquesta s'utilitzava per la recerca sobre el llenguatge, per exemple. En aquest laboratori els potencials evocats s'analitzaven per veure la diferència en la comprensió del llenguatge entre els individus bilingües i monolingües.

Per a aquesta finalitat s'utilitza el potencial N400, produït en resposta a una frase semànticament incongruent (Per exemple, he begut cafè amb sucre i gos). Un cop rebut aquest estímul (paraula gos), al cap de 400 mili-segons aproximadament el cervell evoca aquest potencial. S'ha detectat una diferència significant en la forma d'aquest potencial, així com en el temps de la seva evocació en els individus que han rebut aquest estímul en la seva segona llengua (sent aquests bilingües) i individus que l'han rebut en la seva única llengua (sent aquesta llengua la mateixa en els dos casos). A més, aquest potencial també varia tant en els monolingües com els bilingües segons la freqüència amb el que s'utilitza la paraula que constitueix l'estímul, la repetició d'aquesta paraula, la seva diferenciació respecte les altres paraules, i si aquesta paraula té aparença de ser real (malgrat no haver de ser ho) o no (per exemple, les paraules bos – paraula inexistent però amb aparença de ser real, i zrf – paraula inexistent i que no sembla ser real causen dues variacions d'aquest potencial diferents).

No obstant, cal mencionar que també s'ha pogut observar l'evocació d'aquest potencial en altres condicions (com en resposta a determinats gestos i accions, en tasques de processament de sons de l'entorn i en tasques d'imatges, així com també en tasques de reconeixement de cares)<sup>[119]</sup>, fet que implica que aquest no és provocat per estímuls lingüístics únicament. Durant el temps de la meua visita al laboratori d'UPF, però, la investigació que vaig poder observar és limitava tan sols a l'estudi de l'evocació d'aquest potencial en resposta a diferents estímuls lingüístics.



Doc. 34. El potencial evocat d'N400. (Font: NewPaltz.Edu <sup>[95]</sup>)

Vaig poder observar també l'ús dels potencials evocats per un altre objectiu en la meua visita al laboratori BRAINLAB de la UB. Allí, la investigació es centrava en el registre de la resposta neuronal a canvis de condicions de l'entorn.

L'experiment que feien consistia en observar el potencial evocat que produeix una persona al canviar l'angle des del qual rep aquesta un só. Aquest potencial permet observar els canvis d'atenció i de reacció que tenen lloc en el cervell en sentir un só procedent d'una direcció diferent, i permeten investigar el mecanisme de la localització sonora en l'espai del que disposa el nostre organisme.

Així mateix, els potencials evocats també tenen un important ús en l'estudi de l'actuació de diferents medicaments en la activitat del sistema nerviós. En aquest tipus d'estudi, s'analitzen els potencials en resposta a un mateix estímul en dues condicions: sense haver-li aplicat una medicació al individu i havent-li aplicat la medicació, i és comparats els resultats.

Vaig poder estudiar la metodologia utilitzada per a aquests estudis durant la meua estada en el Parc Científic, on vaig fer les altres pràctiques amb EEG, descrites anteriorment. En aquest cas, no vaig rebre accés a dades per a realitzar una investigació d'aquest tipus jo mateix però sí vaig poder analitzar un estudi que anteriorment havia fet el meu tutor del Parc Científic.

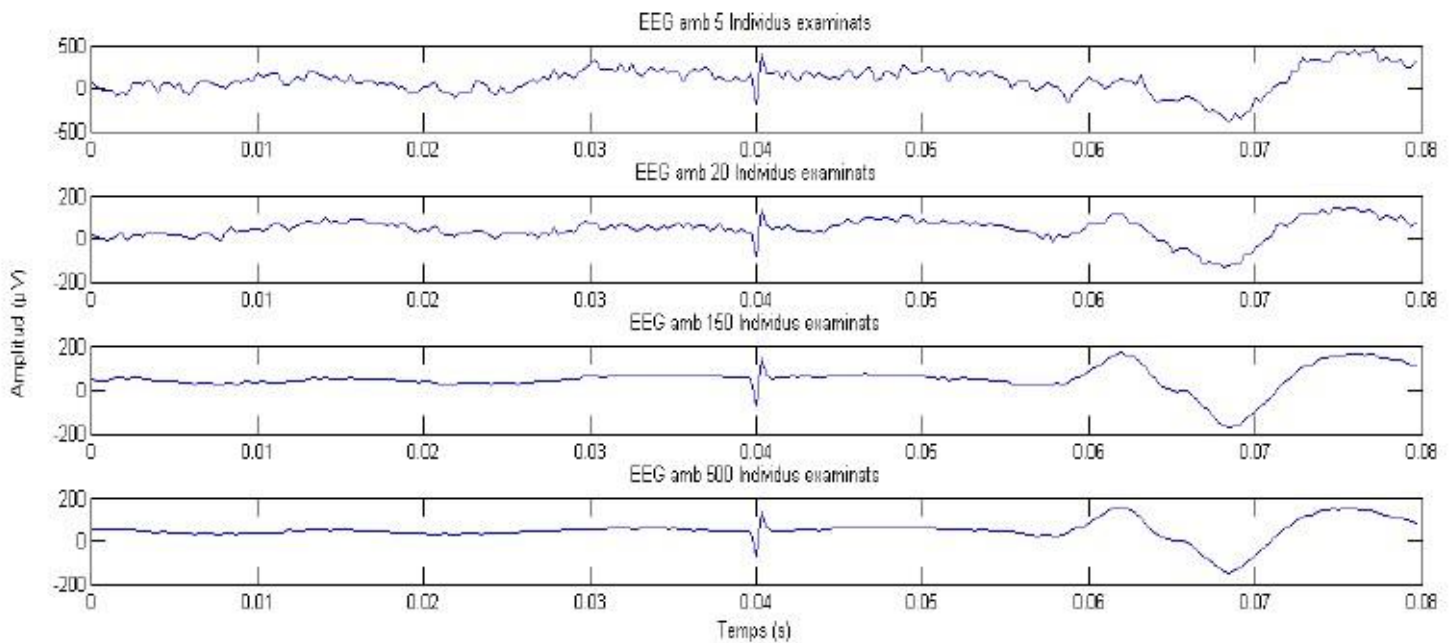
L'estudi que vaig analitzar consistia en el registre de potencials evocats obtingut a partir d'una electroencefalograma amb les característiques següents:

- Freqüència mitjana de les ones cerebrals = 3200 Hz
- 2840 realitzacions de senyal, amb resposta evocada, generada com resposta als 2840 estímuls corresponents.
- Durada de cada realització: 80ms, 40 ms abans del estímul i 40 ms després del estímul.
- S'administra un fàrmac en l'estímul 1420, i per tant, la morfologia del potencial evocat canvia després d'aquest estímul.

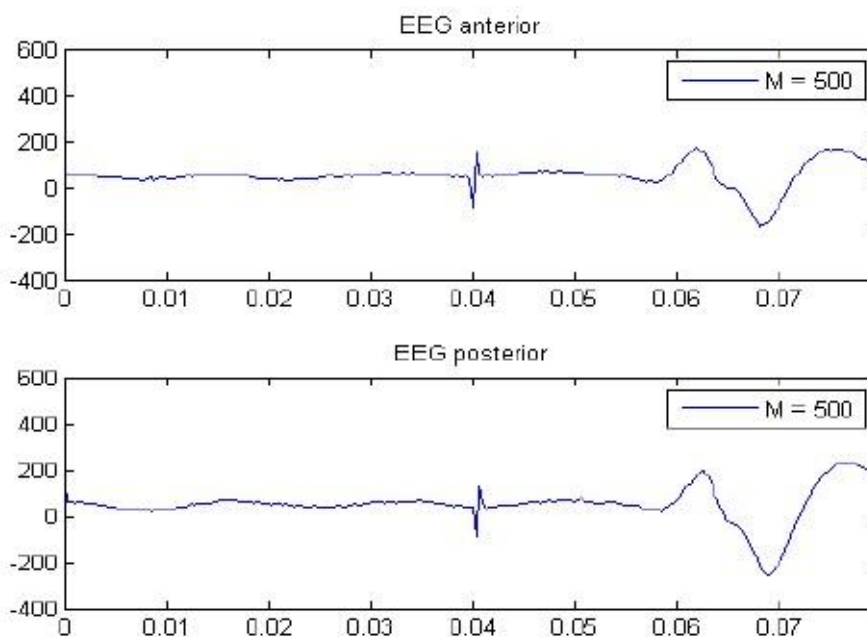
Amb les dades d'aquest estudi vaig poder practicar la tècnica de l'anàlisi estadística

(bàsicament, l'elaboració de mitjanes estadístiques) de les senyals d'un gran nombre de mostres (en aquest cas mostra és refereix a un interval de l'EEG de 80ms) diferents per tal de poder observar el potencial evocat amb la mínima quantitat de soroll. Per això, vaig fer una mitjana de les senyals en resposta a l'estímul sense el fàrmac (1420 realitzacions) i amb el fàrmac (també 1420 realitzacions), utilitzant el programa Matlab.

Els resultats que vaig obtenir eren els següents:



(1) Mitjana de les senyals d'una mateixa durada emeses en rebre un mateix estímul en diferent nombre de mostres / individus.



(2) Resposta evocada per la activitat neuronal en resposta a un mateix estímul

sense l'administració del fàrmac i amb la seva administració (mitjana de 500 mostres).

Com és pot veure a partir d'aquests "resultats", quant més mostres (i per tant més individus) hi han, més clarament és pot percebre en la representació gràfica tant l'activitat provocada per la captació i integració de l'estímul com per la resposta a aquest per part del cervell (ja que el nivell de soroll cada vegada disminueix considerablement). Amb 5 mostres, tal i com és pot veure en la imatge (1), s'observa una senyal uniforme formada tant pel potencial com per el soroll. A mesura que és va fent la mitjana amb més mostres i/o individus, cada vegada és pot observar millor el potencial evocat.

Fent una mitjana de la senyal en 500 mostres, és pot observar una diferència en el potencial evocat en resposta a un mateix estímul. En el nostre cas (2), és pot veure que la càrrega elèctrica en el cuir cabellut produïda en rebre l'estímul, en l'interval de temps dels 65-75 ms, és més negativa en els individus que han rebut el fàrmac que no pas en individus que no l'han rebut. Aquest fet, en funció del fàrmac examinat, podria implicar que la seva administració millora la intensitat de la resposta que el cervell de l'individu produeix a un estímul. Aquesta resposta podria al seu torn ser la força de la percepció d'un estímul, per exemple, o la capacitat de reacció a un estímul o bé a una situació.

Així, doncs, els usos de EEG són molt nombrosos – anàlisi clínica de diferents malalties, anàlisi de activitat cerebral en rebre diferents estímuls i en realitzar tasques diferents, relació d'activitat en realitzar determinades tasques a zones concretes del cervell, anàlisi de respostes evocades per el cervell en resposta a un estímul, estudi dels canvis en les respostes a un estímul produïts per la introducció d'un fàrmac, etc. És per aquesta gran quantitat d'usos que té aquesta tècnica que he decidit dedicar-li tot un apartat sencer.

### 4.3. Estudi cognitiu – exploració neuropsicològica

Els estudis del cervell no és limiten només a la seva biologia. De fet, els estudis del cervell a nivell biològic sovint és troben enllaçats a estudis a nivell mental, psíquic, cognitiu.

Els estudis de funcions cognitives és realitzen mitjançant l'estudi estructural i funcional del cervell, a nivell biològic, acompanyat per dades d'estudis mentals sobre la aquestes funcions, anomenades exploracions neuropsicològiques (tècnicament, les exploracions neuropsicològiques estudien els dèficits en les funcions mentals, emocionals i socials provocats per diferent malalties i/o lesions). He tingut la oportunitat de poder observar dos d'aquestes exploracions realitzades amb objectius diferents.

La primera exploració neuropsicològica que vaig poder observar tenia com a objectiu l'estudi de les funcions cognitives en un individu menor d'edat. En aquest cas, l'individu no presentava cap patologia, sinó que formava part de la mostra control per a un estudi que és realitzava sobre la malaltia del TDAH (Trastorn del Dèficit de la Atenció i Hiperactivitat).

La segona es realitzava a una persona adult amb la patologia de Parkinson's per tal d'analitzar com evolucionaven les funcions cognitives amb l'avenç de la malaltia.

Moltes de les proves utilitzades en ambdós exploracions (exploració de l'individu menor d'edat i d'edat adulta) eren iguals o semblants, però així com en la primera exploració aquestes estaven orientades més a examinar els dèficits típics en les persones amb TDAH, en la segona, les proves estaven concretades en examinar els processos cognitius que habitualment és veuen afectades per la malaltia de Parkinson's.

Aquestes dues exploracions les he documentat a continuació.

## Estudi Pràctic: \_\_\_\_\_ Exploracions neuropsicològiques

Exploració cognitiva d'un individu menor d'edat i  
d'un individu d'edat adulta.

### 4.3.1. Exploració cognitiva (neuropsicològica) d'un individu menor d'edat

La primera exploració neuropsicològica que vaig poder observar era realitzada individu menor d'edat que formava part del grup control per un estudi de TDAH.

Cal mencionar que anteriorment vaig veure a aquesta mateixa persona sent estudiada mitjançant ressonància magnètica funcional (tècnica explicada en p. 84) .

Les tasques que realitzava en el primer estudi (amb ressonància magnètica funcional) eren tasques de reacció, atenció i velocitat de processament (funcions executives), generalment. En els resultats d'aquestes tasques pacients amb TDAH i persones sense aquesta patologia presenten una diferència de rendiment significant. En el segon estudi (exploració neuropsicològica), també hi havia un èmfasi sobre les tasques de velocitat de processament i reacció, tot i que s'examinaven també totes les altres funcions cognitives.

Durant l'estudi amb la ressonància magnètica funcional, el subjecte realitzava dues activitats diferents. La primera consistia en observar en un monitor uns dibuixos - fletxes - que apareixien senyalant en una direcció concreta (dreta o esquerra), i en indicar cap a quina direcció senyalen, el més ràpid possible. La segona consistia en polsar un botó tan aviat com aparegui un cronòmetre en la pantalla.

L'individu examinat era posat en la màquina de ressonància magnètica, amb el seu cap subjectat per un casc i sense efectuar cap moviment. Les imatges les rebia a partir d'una pantalla, i els botons que tenia que polsar és trobaven en un "joystick" (una mena de comandament a distància).

Mentre aquest noi anava fent la tasca, se li anava prenent imatges de l'encèfal mitjançant la ressonància magnètica.

En quant a l'exploració cognitiva, vaig poder observar a aquest mateix individu sent examinat amb una sèrie de proves de cognició, emfatitzades, com vaig mencionar anteriorment, sobre les funcions cognitives en les quals entre les persones amb TDAH i persones sense patologia hi existeix una diferència significant.

Els exàmens cognitius es basaven en les proves pertanyents a la bateria de tests creada pel psicòleg Wechsler (1896 – 1981) – WISC IV, i es complementaven amb altres tests centrats en les funcions cognitives que és veuen alterades en els pacients amb TDAH (bàsicament atenció, velocitat de processament i reacció). Aquestes proves mesuraven, doncs, totes les capacitats cognitives de l'individu.

La majoria de les proves cognitives de la bateria WISC IV consistien en una sèrie tasques de memòria de treball i del llenguatge (observació personal), tot i que les altres capacitats cognitives també s'utilitzaven activament en aquestes tasques.

Una de les proves de memòria de treball, per exemple, era recordar la seqüència de

nombres que dictava la psicòloga i repetir-la en el mateix ordre, o al revés. Una prova del llenguatge – definir paraules. Una altra prova era observar una mena de “torres” que la psicòloga construïa en la base que ella tenia, i l'individu tenia que repetir aquesta construcció en la seva pròpia base, seguint unes pautes determinades i amb el mínim número de moviments possibles (una tasca de memòria de treball i planificació).

De les proves complementaries hi havien dos. Aquestes consistien bàsicament en observar i marcar el màxim nombre d'imatges d'un determinat tipus (en aquest cas eren imatges d'animals) en una pàgina plena de diferents imatges i en un temps determinat (velocitat de treball), la primera, i en observar dos caràcters al costat d'una línia de caràcters diferents, tot indicant si un d'aquests dos és repetit en la línia o no, la segona. L'última prova s'havia de fer amb el màxim número de línies possibles en un temps determinat (també s'analitzava la velocitat de treball).

En la majoria de les proves, cada cop que l'individu donava una resposta equivocada dues vegades seguides, la prova és terminava i és passava a la prova següent.

L'individu no ha tingut cap problemes amb realització de les tasques i les ha completat totes sense problemes en el temps estimat (1:30 – 2:00 hores).

### 4.3.2. Exploració cognitiva d'un pacient amb Parkinson's Disease, major d'edat

Afortunadament les meves observacions de l'exploració neuropsicològica (cognitiva) no s'han limitat només a l'observació d'un individu menor d'edat, part de la mostra control. També vaig poder assistir a una exploració d'aquest tipus que se li feia a un pacient d'edat adulta amb la malaltia de Parkinson. La exploració era realitzada per una membre del grup d'investigació de la neuropsicologia de la UB.

Durant aquesta avaluació es va valorar: el llenguatge, la memòria, les funcions executives, les funcions visoperceptives i visoespacial, i la velocitat de processament. Les següents eren les proves en que consistia la exploració:

- Primer, al pacient se li feia una prova cognitiva general (que rep el nom de MMSE – MiniMental State Examination). Aquesta consistia de preguntes generals d'orientació (com a quin dia estem, per exemple), i exploració bàsica de funcions cognitives (com anar sumant 7 cada cop al numero anterior (7-14-21-...)).

És puntuava sobre uns 30 punts, i permetia valorar la funció cognitiva del pacient en general. Normalment, els pacients amb Parkinson's Disease no tenen problemes amb aquesta prova en les fases inicials de la malaltia, segons em va comentar la especialista. En aquest cas el pacient que estava sent examinat ha obtingut els 30 punts.

- Tot seguit, se li va fer un test de memòria i aprenentatge (RAVLT – Test d'Aprenentatge Auditivo-Verbal de Rey) que consistia en la pronunciació de 15 paraules diferents durant 5 vegades consecutives. El pacient havia de recordar i repetir les paraules pronunciades durant els cinc intents. És mesurava quantes paraules ha après amb el temps, quantes podia recordar durant cada intent i quantes ha pogut recordar després dels cinc intents. El rendiment d'aquest pacient era d'una persona estadísticament normal (tot i que va tenir algunes dificultats, descrites posteriorment).
- La tercera prova que se li va realitzar va ser una prova visual de formes geomètriques, anomenada Visual Form Discrimination (VFD). El pacient no ha tingut cap problema amb aquesta prova.
- La quarta prova estava extreta de WMS – III (Wechsler Memory Scale - Escala de memòria de Wechsler) i consistia en la repetició d'uns dígitos pel part del pacient que eren dictats primer en el mateix ordre en què el pacient els tenia que repetir, i després en l'ordre invers.
- La cinquena prova consistia en recordar la llista de paraules presentades anteriorment en la prova de memòria i aprenentatge (RAVLT), un cop passats 20 minuts des del moment en què s'havia fet. Tot seguit, se li dictava una llista de paraules, part de les quals havien sigut dictades quan el pacient havia fet la primera part de la prova RAVLT i part no. El pacient havia de reconèixer aquelles paraules que havien sigut mencionats anteriorment. El pacient havia afirmat que s'havien dit 3 paraules quan aquestes realment no havien sigut pronunciades en el primer apartat de la prova – fenomen anomenat “fals reconeixement”.
- La sisena prova examinava la capacitat d'inhibició del pacient (una funció

executiva). La tasca el pacient en aquesta prova consistia en:

- 1) Fer una lectura de noms de colors que estaven escrits sobre un paper
  - 2) Anomenar els colors que estaven marcats en un paper
  - 3) Anomenar el color en què estava escrita cada paraula d'una llista, tenint com a dificultat el fet que la paraula feia referència a un altre color diferent – l'anomenat efecte “Stroop”. El pacient no va tenir cap dificultat en aquesta prova.
- La setena prova era una prova de fluència verbal – en un temps limitat el pacient havia d'anomenar el màxim nombre de paraules possible que comencin per la lletra “P”, i després havia de dir el màxim nombre de noms d'animals, també en un temps límit. Aquesta persona no va tenir cap dificultat en realitzar aquesta prova.
  - Després d'aquesta setena prova, al pacient se li havia fet una petita entrevista subjectiva sobre els seus sentiments i emocions, anomenada NPI – Neuropsychiatric Inventory.
  - La vuitena prova era el test BNT de vocabulari, que consistia en anomenar diferents objectes que estaven representades per imatges que el pacient podia observar. Aquesta prova va ser realitzada amb molta facilitat per part del pacient.
  - La novena era una prova visual, que implica atenció visuomotora i velocitat de processament de la informació. Consistia associar uns símbols concrets a uns nombres, també concrets. Cada cop que és trobaven representats aquests símbols, el pacient havia de dir el nombre amb el que estaven associats.
  - La desena prova examinava la percepció visual i la memòria de treball. Aquesta prova també forma part de la bateria WMS-III, i rep el nom de localització espacial. És tocaven uns cubs situats en front del pacient en un determinat ordre. Després, el pacient tenia que tocar-los en el mateix ordre, o bé en l'ordre invers.
  - La onzena prova era la prova de “Trail Making test (TMT)”. Consistia en el següent: primer, el pacient havia d'unir 25 números situats en ordre descol·locat en el paper, pel seu ordre (1-2-3-...). Després, la seva tasca consistia en unir un número amb una lletra, i amb el número següent (1-A-2-B-3-...). En els dos casos ho tenia que fer en el temps més ràpid possible. La primera prova valorava sobretot la velocitat de processament, la segona, la capacitat d'inhibició (inhibir el desig de unir números en el ordre corresponent per unir-los amb les lletres).
  - Finalment, les últimes proves consistien en tasques de reconeixement facial i emocional i estaven basades en una sèrie d'imatges de cares de persones diferents, tenint diferent orientació i il·luminació. Amb aquestes proves el pacient va tenir dificultats, tot i que ell ja estava prèviament conscient que les tindria. Ell mateix en començar-les va afirmar que aquestes li serien difícils.

Tot i que el pacient va presentar algunes dificultats en les proves, en general no ha tingut gaires problemes amb elles. Els dèficits més observables que ell presentava estaven en les funcions executives, particularment en la capacitat d'inhibició, proves 2 i 11, (però, en la meua opinió, aquestes no eren molt significants). La especialista m'ha explicat que això era degut a la pèrdua de flexibilitat de la ment que aquests pacients pateixen amb

l'evolució de la malaltia.

També ha tingut un problema en realitzar la tasca de repetir els nombres dictats en la mateixa seqüència i al revés (prova extreta del WAIS (Wenchsler Adult Intelligence Scale – Escala d'intel·ligència de Wenchsler)) – en aquesta prova confonia l'ordre de nombres (per exemple, 1-2-3 amb 2-1-3), i nombres semblants (per exemple, el 5 amb el 6), fet que en la meua opinió indica una alteració de la memòria de treball. Cal mencionar també que vaig observar que tenia dificultats en la tasca de senyalització de cubs per ordre, i al revés (prova n. 10, també part de la bateria de WAIS) i en recordar paraules dictades (prova n. 2). A més durant aquesta última constantment repetia la paraula “cadira”, que cap vegades ha sigut pronunciada (alteració de la funció d'inhibició).

A més a més, a aquest pacient se li va examinar molt la funció de reconèixer les emocions, perquè, tal i com em va explicar la especialista, els pacients amb Parkinson's sovint la tenen alterada. Segons les meves observacions, el pacient presentava un cert dèficit d'aquesta funció.

També se li havia examinat rigorosament la habilitat de reconèixer les cares perquè s'ha observat que els dèficits visoperceptius i visoespacionals en la malaltia de Parkinson semblen ser predictors d'una pitjor evolució. Amb aquesta habilitat el pacient també ha tingut problemes, però en aquest cas és notava clarament la seva conscienciació d'elles.

En general, però, en la majoria de les proves el seu rendiment era normal-baix, normal o fins i tot normal-alt, i els símptomes de la malaltia és manifestaven més en les seves funcions motores (opinió personal): tenia una excessiva mobilitat i el seu aparell fonador no funcionava del tot correctament (es notava una clara alteració de la veu - un símptoma comú en pacients amb Parkinson's, ja que amb aquesta malaltia, els sistemes respiratori, fonador i articulador és veuen alterades).

Cal mencionar que al llarg de la prova, el pacient feia comentaris sobre la disminució del seu rendiment cognitiu, fet pel qual és podia observar que reconeixia els seus dèficits, i la seva frustració per notar aquests dèficits. A més, en la valoració de la seva memòria en comparació amb altres, ell mateix va afirmar que posaria a la seva capacitat un 8/10, tenint en compte que els altres tenien un 10/10, i un 7.5/10 en comparació amb la seva memòria d'abans.

Les proves en total han durat 1:30-2:00 hores, com en el cas de la exploració neuropsicològica de l'individu menor d'edat.

# 5. Conclusions

El cervell (l'encèfal) és un òrgan format per neurones, cèl·lules formades per cos cel·lular, dendrites - unes prolongacions que surten del cos- i axó - una gran prolongació que transmet els impulsos nerviosos. Aquest òrgan pot dividir-se en 4 parts principals: telencèfal, diencèfal, tronc de l'encèfal i cerebel.

La recerca realitzada en aquest treball s'ha centrat sobretot en el telencèfal i el cerebel pel paper que tenen aquestes estructures en les funcions mentals, segons indica la recerca bibliogràfica realitzada al principi d'aquest treball.

El telencèfal pot, al seu torn, subdividir-se en 3 parts:

- Matèria grisa (també anomenada còrtex), formada per dendrites i cossos cel·lulars de les neurones.
- Matèria blanca, formada pels axons neuronals.
- Estructures subcorticals, formades per dendrites, cossos i axons neuronals situats per sota de la capa de matèria gris principal (còrtex).

El cerebel a vegades es classificat com una estructura subcortical, i a vegades com una part independent de l'encèfal, formada per matèria grisa i blanca.

El còrtex del telencèfal pot subdividir-se al seu torn en diversos lòbuls. Els noms dels diferents lòbuls sovint també fan referència a les estructures subcorticals situades a sota d'aquests.

- El lòbul frontal participa en les funcions executives (imaginació, planificació, decisió...), personalitat i percepció conscient. També conté l'àrea de Broca, molt important per el llenguatge, i el còrtex motor.
- El lòbul parietal participa en la percepció visual – en ell es troba compresa la part del sistema visual responsable de la localització espacial. Participa també en el coneixement numèric i el llenguatge, així com en la integració d'informació.
- El lòbul occipital té l'àrea visual primària. Les neurones d'aquest lòbul s'activen proporcionalment a les neurones de la retina de l'ull en rebre un estimul. Les neurones de la part posterior d'aquest lòbul estan disposades formant “un mapa” del camp visual.
- El lòbul temporal té l'àrea de Wernicke, una àrea important pel llenguatge que es troba unida amb la de Broca, conté el còrtex auditori primari, l'Hipocamp i l'Amígdala, dues estructures clau en quant a la memòria.

A una escala més petita, tal com s'ha mencionat anteriorment, es pot apreciar que el cervell esta format per neurones, cèl·lules que es troben connectades les unes amb les altres i que s'organitzen en unes grans xarxes dinàmiques capaces de transmetre informació (impulsos nerviosos, sinapsis) i de canviar amb l'aprenentatge i l'experiència (plasticitat sinàptica).

La recerca actual sobre la localització de les funcions mentals es centra en l'estudi d'aquestes xarxes i en l'estudi de les interaccions que es produeixen entre elles <sup>[125]</sup>. En

funció de les diferents relacions estructurals que estableixen entre sí aquestes xarxes, com també en funció de la seva activitat, sembla ser que participin en la realització d'una funció mental o d'una altra<sup>[125]</sup>.

El que s'ha pogut veure en la part pràctica és que tots els resultats obtinguts semblen coincidir amb els postulats actuals de la neurociència cognitiva (mencionats en el paràgraf anterior), i semblen, també, invalidar la concepció clàssica de relació estricta entre determinades regions cerebrals i determinades funcions mentals.

Mitjançant les investigacions 1-5, realitzades amb ressonància magnètica estructural, s'ha pogut observar que diverses regions cerebrals, incloent-hi l'hipocamp, l'amígdala esquerra, i regions disperses pel lòbul parietal, temporal i fins i tot occipital, totes participen en la funció de la memòria (verbal).

En la investigació 6, també realitzada amb ressonància magnètica estructural, s'ha pogut veure que en la recognició facial (part de la funció cognitiva percepció visual) hi participen zones de tots els lòbuls del cervell.

Aquestes sis investigacions invaliden completament la meua primera hipòtesi: Potser cada funció mental és controlada per una sola regió cerebral. Una funció mental pot ser controlada per moltes regions cerebrals.

En la investigació 7, realitzada amb un aparell d'EEG, s'ha pogut verificar que l'activitat produïda per neurones en realitzar un procés mental pot ser correctament registrada per aquest aparell i pot ser filtrada en diferents ritmes. Cada ritme indica un determinat estat de funcionament de les neurones:

- El ritme Alfa és prominent en adults que estan desperts però relaxats amb els ulls tancats. En general, les amplituds de les ones alfa es redueixen quan l'individu obre els seus ulls i/o esta atent a un estímul extern.
- El ritme Beta en general té lloc en subjectes que estan en alerta i mostren una atenció apreciable a un estímul extern o bé que estan realitzant un cert esforç mental. Aquest ritme també esta associat a la recuperació d'informació de la memòria.
- Els ritmes Delta i Teta són ones de baixa freqüència que s'incrementen durant la son en persones adults. En alguns casos el ritme Teta té lloc durant un breu temps en resposta a situacions frustrants, o bé quan la persona esta realitzant una tasca de pensament intern profund, meditació o imaginació.

Així, per exemple, en la investigació 8 s'ha pogut veure que en el lòbul occipital hi ha menys activitat alfa (Mitjana quadràtica de l'activitat Alfa, concretament) en estar rebent estímuls visuals que en estar realitzant un càlcul aritmètic. No obstant, també hi ha una significant reducció de l'activitat Alfa (Mitjana quadràtica de l'activitat Alfa) en realitzar el càlcul, activitat que no pot estar deguda solament al soroll ("errors" en el registre).

Finalment, en la investigació 9, també realitzada amb un aparell d'EEG, s'ha pogut

observar que en la funció d'imaginació hi ha una activitat beta i activitat teta predominants en els dos lòbuls frontals, i en la funció de control motor, la activitat beta predominant s'havia detectat en la part central del cuir cabellut i per sobre del lòbul frontal esquerre.

La cosa interessant, però, va ser que tant en la funció del control motor com en la funció d'imaginació havia participat el lòbul frontal esquerre, cosa que, juntament amb els resultats de la investigació 8, invalida la meua segona hipòtesi: Potser cada regió cerebral participa en el control d'una sola funció mental. Una mateixa regió pot participar en el control de moltes funcions mentals diferents.

Les dos hipòtesis plantejades inicialment, doncs, han sigut invalidades. Aquest fet sembla comprovar, com ja s'ha mencionat anteriorment, els postulats actuals de la neurociència cognitiva: no hi ha una relació estricta entre determinades regions cerebrals i determinades funcions mentals, tal com s'ha concebut clàssicament, sinó que són les xarxes neuronals, disperses per tot el cervell, i les relacions que s'estableixen entre elles, les responsables de la coordinació de diverses funcions cognitives (mentals).

Aquesta conclusió, al seu torn, ha donat lloc a l'aparició de noves preguntes: Com participen les diferents xarxes neuronals, disperses pel cervell, en les diferents funcions mentals? Quines són aquestes xarxes? Aquestes xarxes es podrien detectar amb precisió?

Aquestes preguntes, però, requereixen una investigació d'un grau molt més complex, i estan fora de l'objectiu d'aquest treball, de manera que no s'hi investigaran.

No obstant, allò que s'ha plantejat investigar en aquest treball si s'ha investigat: s'ha pogut observar la relació entre determinades funcions mentals i diferents regions del cervell mitjançant investigacions de neuroimatge i electroencefalograma, de manera que l'objectiu principal del treball, doncs, el considero aconseguit.

# 6. Annex

## 6.1. Importància de la informació del treball i problemes actuals de la neurociència

Els temes (i conceptes) descrits en aquest treball són objecte de nombrosos estudis professionals que actualment es porten a terme i que els investiguen en un nivell més complexe i precís.

La sinapsis i els diferents neurotransmissors, per exemple, s'investiguen en els laboratoris farmacèutics per analitzar com influeixen diferents drogues i medicaments en el cervell i quins efectes al sistema nerviós provoquen, així com també per desenvolupar medicaments i drogues noves que tinguin funcions tant diverses com per exemple la inducció de la son, la reducció del dolor, la pèrdua d'addiccions, etc.

Així mateix, s'investiga també activament el paper que tenen els neurotransmissors en les malalties mentals com depressió, esquizofrènia i trastorn d'hiperactivitat per tal de reduir els símptomes d'aquestes malalties i trobar la seva base biològica (orgànica).

El mecanisme de la plasticitat cerebral al seu torn s'estudia per crear nous tractaments per persones que han perdut la capacitat del moviment en determinades parts del seu cos per alguna malaltia o algun traumatisme, o bé que pateixen altres disfuncions causades per traumes cerebrals.

L'organització de les neurones i la seva agrupació en xarxes esta sent investigada per conèixer quines d'aquestes xarxes estan implicades en determinades funcions mentals i com ho estan, així com també per tal de poder descodificar com “genera” el cervell la ment i processa els pensaments, el caràcter i el comportament dels individus, en un futur.

S'estudien també les diferents estructures cerebrals per conèixer quines bases biològiques tenen les malalties neurodegeneratives com Alzheimer's i Parkinson's, i com prevenir a aquestes malalties, així com també per poder tractar les conseqüències dels diferents traumes i accidents cerebrals amb el mínim perjudici possible a la persona implicada.

Les tècniques d'estudi amb neuroimatge i EEG, per l'altre banda, tenen un ús inestimable en la medicina clínica: al llarg de les últimes dècades els nombrosos descobriments fets amb aquestes tècniques han permès tractar una quantitat innumerable de malalties, detectar la presència d'anormalitats biològiques en persones malalts que eren impossibles de detectar fa una mica més d'un par de dècades i salvar un nombre de vides incalculable. Això sense mencionar l'ús que tenen aquestes tècniques a nivell de recerca per l'estudi de com reacciona el nostre cervell a diferents estímuls i entorns, com funciona sota diferents condicions i en estar realitzant la persona diferents tasques.

Però tot i així, voldria un altre cop ressaltar que el tema que he escollit és molt més complex del que pot haver semblat en aquest treball, i per les finalitats descrites anteriorment s'utilitza una informació molt més elaborada. Així mateix, degut a aquesta complexitat actualment hi han moltes coses d'aquest camp sense descobrir, i molts

problemes sense resoldre.

A mesura que vaig estar fent el treball i parlant amb diferents especialistes en diferents camps de neurociència: psicologia, psiquiatria, neurobiologia, neuropsiquiatria... he pogut conèixer els diferents problemes relacionades amb les funcions cognitives i el funcionament cerebral que existeixen en aquests camps, i quines investigacions s'estan duent a terme sobre aquests problemes actualment.

Des del moment que vaig començar a fer el treball havia pensat que m'hagués agradat que aquest no sigui solament descriptiu - que amb ell pugui realitzar almenys una petita contribució a aquestes recerques. Desgraciadament, la complexitat del tema no m'ho permet, però tot i així considero que la informació recopilada i estudiada en aquest treball, si més no podria ajudar a comprendre la base dels problemes investigats actualment i donar un petit insight sobre les possibles resolucions d'aquestes problemes al lector.

M'agradaria, doncs, comentar aquests problemes a continuació, resumir d'una manera breu la recerca que s'ha fet sobre aquestes i explicar les perspectives sobre el futur que s'han plantejat.

## 6.1.1. Solucions futures a problemes actuals:

Lesions cerebrals i pèrdua de les funcions cognitives:

Un dels problemes que més prioritat té en el camp de la neurociència és la rehabilitació dels pacients que han patit un ictus o un traumatisme en alguna zona del seu encèfal. S'ha observat que el mecanisme natural de resposta de l'organisme a aquestes lesions és la recreació de connexions nervioses per les zones no lesionades per tal de, mitjançant la plasticitat sinàptica, poder "substituir" la zona danyada amb altres regions, que passaran a realitzar les seves funcions.

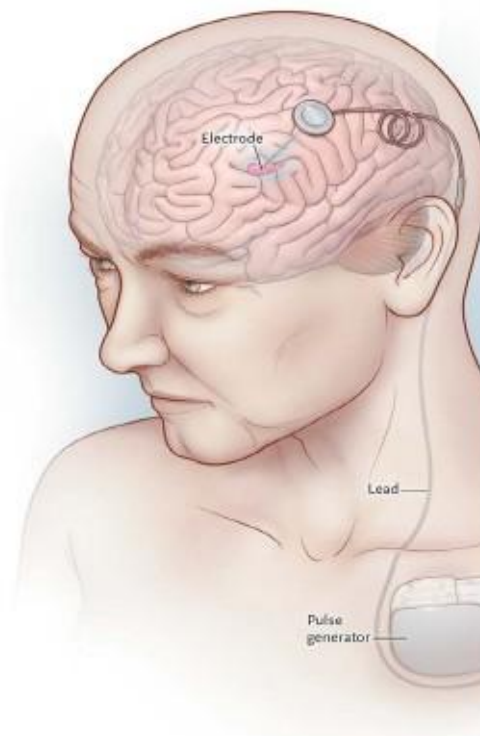
L'eficàcia d'aquest mecanisme esta relacionada amb la quantitat de connexions que tenen les neurones d'una persona, i, aquestes connexions, com s'ha descrit en el treball, és formen amb l'aprenentatge i l'experiència. Les persones que més ús han fet del seu cervell per tal d'aprendre nous conceptes i tenir noves experiències, doncs, tindran més probabilitat de mantenir el seu funcionament cognitiu normal malgrat haver patit una lesió, i, si la lesió és molt greu i el deteriorament de les funcions cognitives és inevitable, aquestes persones seran les que menys deteriorament tindran. Pot fins i tot arribar a ser el cas que aquest mecanisme resulti ser tant efectiu, que una persona tot i haver tingut una lesió cerebral, no presenti absolutament cap símptoma clínics. Aquest fenomen (relació entre l'aprenentatge i la reducció dels efectes dels traumatismes cerebrals) rep el nom de reserva cognitiva.

La educació, així com altres maneres d'estimulació d'aprenentatge, doncs, semblen ser una eficaç manera de prevenció del deteriorament cognitiu causat pels traumes cerebrals, i investigacions sobre l'ús de diferents tipus d'estimulació de l'aprenentatge (i,

per tant, de creació de noves connexions neuronals) en les persones ja lesionades podria proporcionar solucions als dèficits cognitius que aquestes persones actualment pateixen.

Actualment, a més a més, quan una persona ja ha patit una lesió, s'utilitzen una sèrie de teràpies de rehabilitació a nivell funcional per estimular aquesta plasticitat que té el cervell per tal de recuperar les funcions que l'individu ha perdut. Aquesta estimulació bàsicament consisteix en fer a la persona afectada realitzar una gran quantitat de diferents exercicis, ja siguin físics o mentals, per estimular la creació de nous camins neuronals en el cervell de manera natural i recuperar, doncs, les funcions perdudes amb el trauma.

Sovint aquests exercicis es complementen amb teràpies de estimulació elèctrica (Doc. 35), magnètica i química del cervell a nivell biològic. Una de les solucions a molts dèficits cognitius provocats per traumes, doncs, seria emfatitzar la recerca sobre aquestes teràpies per elaborar la versió d'elles més eficaç possible i promoure la educació entre les persones que estan en risc de patir un traumatisme o bé que ja n'han patit un.



Doc. 35. Implantació d'un elèctrode per la estimulació elèctrica profunda del cervell utilitzada per tractar els símptomes del Parkinson's. El cable s'implanta en una estructura cerebral com el nucli subtalàmic. El cable passa a través d'un forat perforat en el cervell. Enganxat al cable principal hi ha un cable de connexió que passa com un túnel sota la pell del cuir cabellut i el coll fins el pit, on aquest és connectat a un generador d'impulsos (Font: Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease , Okun S. M <sup>[103]</sup>)

A més, per solucionar molts problemes d'aquest camp s'hauria d'emfatitzar la recerca sobre un important descobriment d'aquest: la neurogènesis – el fenomen de regeneració de les neurones en l'encèfal que té lloc en els mamífers. Actualment sembla ser que

aquest fenomen només es produeix en estructures determinades, com l'hipocamp o el bulb olfatori, però podria caure la possibilitat que també és pogués dur a terme en altres zones del cervell.

De fet, fa poc la recerca ha revelat que aquest fenomen pot tenir lloc també en altres estructures com per exemple el cerebel [74], i no és pot rebutjar tampoc la possibilitat que es pogués donar també en zones del còrtex. Aquest descobriment, doncs, dóna una esperança que aquest fenomen algun dia podrà ser controlat i utilitzat pel tractament de les lesions cerebrals, i, en la meua opinió, doncs, s'hauria de prioritzar la recerca sobre el mateix.

### Malalties neurodegeneratives:

Una important fracció de persones que pateixen dèficits cognitius pateixen també algun tipus de malaltia neurodegenerativa. El trastorns principals d'aquest tipus són la malaltia de Parkinson's i d'Alzheimer's. De fet, s'estima que uns 45.6 milions de persones estan afectades tan sols per les malalties de Parkinson i Alzheimer. No obstant, tampoc cal menysprear el perjudici que causen altres malalties d'aquest tipus, com la malaltia de Huntington's, Esclerosi Múltiple i malalties de neurones motores, per exemple.

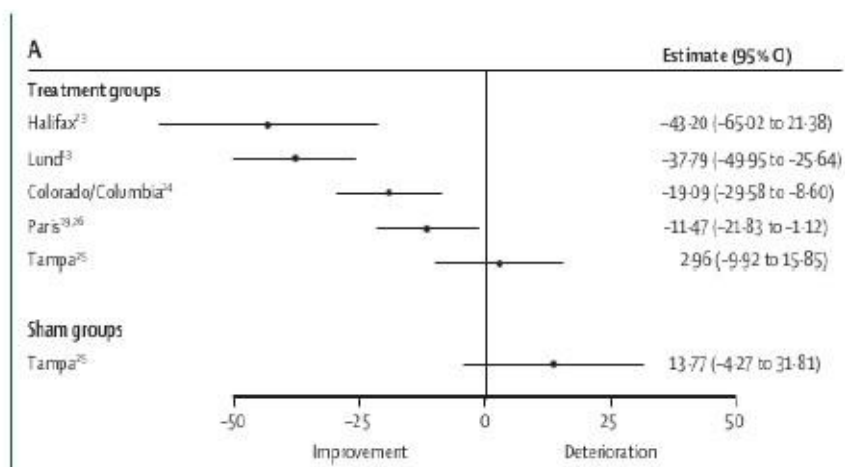
Tornant a les malalties majoritàries d'aquesta categoria, Alzheimer's i Parkinson's, actualment se sap que aquestes dues són malalties cròniques i progressives del sistema nerviós central que provoquen la pèrdua de cèl·lules nervioses, i com a conseqüència, una sèrie d'alteracions funcionals en les persones que les pateixen.

Centrant-se només en les funcions cognitives, la malaltia de Parkinson afecta el llenguatge, l'atenció, les funcions executives, funcions visuo-espacials i la memòria. L'Alzheimer afecta d'una manera semblant a aquestes funcions, tot i que produeix més deteriorament en els diferents tipus de la memòria, i també deteriora més la funció del reconeixement (sigui de cares, de persones, d'espais...). Hi existeix evidència que a partir d'un determinat moment les dues malalties comencen a presentar la mateixa simptomatologia – comencen a produir el mateix tipus de deteriorament cognitiu (opinió d'una especialista del grup de neuropsicologia de la Universitat de Barcelona, Carme Junqué).

La principal solució als perjudicis produïts per aquestes malalties és la recuperació de les cèl·lules nervioses perdudes o bé la estimulació de la plasticitat neuronal per tal de reemplaçar aquestes cèl·lules amb altres a nivell funcional (és a dir, que altres cèl·lules passin a realitzar les funcions de les cèl·lules perdudes).

Per a la recuperació de les cèl·lules perdudes un dels tractaments que esta sent estudiat actualment és el tractament amb les cèl·lules mare. En el cas del Parkinson's, aquest tractament s'utilitza per a recrear neurones dopaminèrgiques, ja que aquestes són les cèl·lules que principalment són destruïdes amb la presència d'aquesta malaltia, i, a més a més, el deteriorament d'aquestes cèl·lules és el responsable dels símptomes més molestos que les persones amb aquesta malaltia pateixen, com per exemple tremors (tremolors) i altres trastorns de moviment.

L'ús de la teràpia d'inserció de cèl·lules mare ha començat fa més de 20 anys. Ja al segle XIX és realitzaven trasplantacions de cèl·lules nervioses al cervell, però no va ser fins els anys 70 del segle passat que han aparegut les condicions òptimes per el tractament amb aquesta teràpia i per la supervivència del teixit implantat. Des de llavors s'han fet nombrosos estudis sobre aquesta teràpia amb resultats variables però generalment positius, com ho demostra el forest plot amb el resultats dels 5 estudis més significants presentat a continuació:



(Font: Barker R. A et al., 2013 <sup>[104]</sup>)

Aquest forest plot representa les mitjanes de canvi entre les puntuacions de UPDRS abans del tractament i després del tractament, així com l'interval d'aquest canvi amb un 95% de confiança (És a dir, és pot afirmar amb 95% de seguretat que si aquest el tractament en qüestió és porta a terme en tota la població dels pacients, la mitjana del canvi en la puntuació UPDRS que tindran estarà en aquest interval). UPDRS és una escala de la simptomatologia de Parkinson's que s'utilitza per el seguiment dels pacients que la pateixen - consisteix en un valor generat a partir de la avaluació dels símptomes que presenta un pacient per part d'un especialista i per part del mateix pacient.

Com és pot veure en el forest plot, en 4 dels 5 estudis, el grup que ha rebut el tractament mostra una millora en les puntuacions d'UPDRS, i, per tant, una millora també en els seus símptomes, i solament en el cas d'un estudi es veu un empitjorament.

Ara bé, malgrat l'aparent eficàcia del tractament, aquest també té molts problemes. El primer d'aquests és la variació en el temps de seguiment del pacient en els diferents estudis. En l'estudi de Halifax les dades sobre aquest temps eren indisponibles, i en els altres estudis aquestes dades variaven d'un individu a l'altre. L'únic estudi que tenia un temps de seguiment determinat per tots els subjectes - 2 anys - era l'estudi de Tampa, i aquest ha mostrat que de mitjana, durant aquest temps, els pacients de Parkinson's amb la teràpia de cèl·lules mare empitjoren respecte l'estat que tenien abans del tractament.

L'altre problema són els “models d'imitació”: la majoria d'estudis sobre el tractament de Parkinson's amb cèl·lules mare es fan amb animals que han tingut les seves neurones dopaminèrgiques deteriorades per una substància tòxica. Ara bé, aquests models animals són uns imitadors molt pobres de la manera en què aquesta deterioració es produeix en la realitat clínica. Això al seu torn fa que els resultats d'aquests estudis presentin moltes dificultats per ser traslladats als pacients reals, pacients humans.

Finalment, un altre problema que cal mencionar és que els resultats dels estudis presentats en el fuster plot eren molt diferents pels pacients amb diferents edats: en la majoria dels pacients majors d'edat els símptomes empitjoraven en tots els estudis, tot i haver rebut el tractament. Considerant que en la realitat clínica la major part dels individus no pateixen aquesta malaltia en la joventut, s'ha de donar una consideració molt seriosa a aquests resultats en les futures investigacions [104].

A mesura que la recerca és submergeix cada cop més en la era quan les cèl·lules dopaminèrgiques és deriven de les cèl·lules mare, doncs, cada vegada hi ha una necessitat més pressionant per entendre millor com desenvolupar tractaments basant-se en aquestes cèl·lules, i com implementar aquests tractaments en la realitat clínica. D'aquesta manera, s'ha d'estimular al màxim la recerca en aquest àmbit per poder desenvolupar un tractament cel·lular adequat que evadeixi tots aquest problemes.

Els coneixements actuals de la teràpia cel·lular jutjats en el context de la actual comprensió de la malaltia de Parkinson's juntament amb una estimulació de recerca adequada permetran, doncs, racionalment avançar la investigació d'aquesta teràpia i la investigació del verdader potencial del reemplaçament de les cèl·lules dopaminèrgiques en els pacients amb aquest desordre neurodegeneratiu.

#### Dèficits cognitius en persones amb trastorns psíquics i bases neurològiques d'aquests trastorns:

Les malalties psíquiques formen un altre problema de la neurociència que esta sent activament estudiat en la actualitat. Es calcula que unes 450 milions de persones avui en dia, al voltant de tot el món, estan afectades per algun tipus de trastorn psicològic, i els pacients amb aquest tipus de trastorns moltes vegades presenten una sèrie de dèficits cognitius apreciables.

En la actualitat els dèficits que presenten les persones afectades pels tipus majoritaris d'aquestes malalties (TDAH, Esquizofrènia, Trastorn Depressiu, Trastorn Bipolar, per anomenar uns quants) s'han investigat àmpliament, i és segueixen investigant, però en aquesta investigació s'interposa un gran problema: la inexistència d'un sistema de diagnostic basat en exploracions clíniques, biològiques.

La psiquiatria, com totes les disciplines de la medicina, al principi es basava en la diagnosis de diferents trastorns a partir dels símptomes visibles. Amb la evolució de la tecnologia clínica en els segles XIX i XX, però, la major part de les disciplines han passat a centrar-se més en anàlisis clíniques. Aquesta actualització desgraciadament ha afectat poc la psiquiatria, que avui en dia segueix basant el seus diagnòstics només en les manifestacions observables dels símptomes de les diferents malalties.

Tots els altres problemes presents en aquest camp, al seu torn, deriven d'aquest fet: el desconeixement de l'origen biològic de molts trastorns psíquics, desconeixement de maneres de prevenció del deteriorament de les funcions cognitives que aquest trastorn provoca, i desconeixement de la manera en que aquests trastorns afecten a nivell biològic al cervell i al sistema nerviós en general (opinió d'un psiquiatra clínic – Miquel Bioque Alcázar), entre altres.

Segons tres experts del camp de la psiquiatria, Kapur S. , Philips A.G. i Insel T.R. [46], aquesta dificultat és presenta per varies raons.

La primera raó és la falta del que ells anomenen “l'estàndard d'or”: Ara per ara és desconeix un concepte biològic vàlid de les malalties mentals, és a dir, és desconeixen les bases biològiques d'aquestes.

El primer manual de diagnostic de salut mental (DSM) va arribar l'any 1950. Des de llavors, el sistema de classificació d'aquestes malalties ha sigut constantment revisat, tot i que aquesta classificació s'ha mantingut a nivell de descripció de sentiments i de comportaments observats. Això per una banda ha incrementat la precisió de la detecció de diferents tipus de malalties, però per l'altra, com la separació de les malalties en diferents classes s'ha fet sense el coneixement dels símptomes biològicament vàlids d'aquestes classes (ni de la malaltia en sí), el camí per trobar tests clínics que puguin diagnosticar o predir el desordre cada cop ha anat complicant-se més.

La classificació dels malalts d'esquizofrènia, per exemple, il·lustra molt bé aquesta situació. La malaltia d'esquizofrènia, amb les constants revisions del DSM, ha passat a separar-se en diverses categories: esquizofrènia catatònica, esquizofrènia paranoica, esquizofrènia desorganitzada, ... . Ara bé, els pacients és classifiquen en aquestes categories segons símptomes “percebuts” - segons com és comporten i que diuen que senten. El problema és que no hi ha cap test científicament rigorós, biològic, com l'anàlisi de la sang, per exemple, que permeti dir amb seguretat que una persona és esquizofrènica, i encara menys per classificar a aquesta persona com esquizofrènica catatònica o esquizofrènica paranoica.

La segona raó per la dificultat de l'elaboració d'un sistema de classificació biològic són els estudis biològics “sense poder”: La major part d'aquests estudis sobreviuen el test de la probabilitat mínima (les troballes d'aquests estudis tenen una probabilitat mínima de donar-se'n en les persones amb la malaltia), però els fenòmens analitzats no tenen en realitat una “força” suficientment gran si s'observa la seva manifestació en tota la població.

Cal mencionar que el test de la probabilitat mínima és un test de diferència entre la població amb esquizofrènia i la població de persones normals per a una determinada variable, semblant al test t utilitzat en la part pràctica en el treball ( Veure p. 151). La supervivència de la probabilitat mínima fa referència a que la probabilitat de la hipòtesi alternativa, “hi ha diferència”, és major que 0.95.

D'aquesta manera, hi han moltes troballes sobre símptomes biològics de trastorns

mentals, però aquests símptomes no són molt significatius si s'analitza la població real de totes les persones amb aquest tipus de trastorns. A més, molts d'aquests estudis s'han realitzat solament una vegada, i mai s'han replicat.

La tercera raó esta relacionada amb la segona: sovint en la replicació d'aquests estudis principals amb "poc poder" s'utilitzen condicions semblants a les originals, però amb mesures i variables addicionals per donar novetat i distinció a aquests estudis de replicació. Aquests estudis subseqüents, doncs, poques vegades tenen poder per refutar o verificar la troballa original, però si tenen freqüentment el poder per confirmar una troballa significativa, tot i que no sigui precisament la observada en l'estudi principal, proporcionant, d'aquesta manera, "una replicació aproximada" [79] del descobriment original. Com a resultat, la literatura en aquest camp creix sense verificar ni refutar cap descobriment original sinó creant una penombra de troballes estadísticament significatives al voltant d'aquests descobriments "principals".

No obstant, alguns descobriments biològics han pogut mantenir la seva reputació com a científicament vàlids al llarg del temps i a llarg de la seva replicació, a més de tenir un "impacte" raonable: aquests són els descobriments sobre aspectes en els quals hi ha una diferència significativa entre individus amb patologia i individus sense no solament a nivell estadístic, sinó que també a un nivell "pràctic", al nivell de realitat clínica. Aquests aspectes són, per exemple, la presència de ventricles més grans en els pacients amb esquizofrènia que en les persones normals i també la presència d'una menor quantitat de matèria gris [77, 78].

Tot i així, aquestes "grans" diferències s'han observat en la comparació dels pacients amb símptomes molt típics d'una malaltia amb persones absolutament sanes (és a dir, dos tipus de persones completament diferents en quant a les característiques patològiques examinades). Clínicament, aquesta separació és pràcticament inexistent: normalment, a nivell clínic, la comparació es produeix entre pacients que tenen uns símptomes superficials semblants però que poden tenir malalties un tant diferents i, per tant, poden també beneficiar-se de diferents tractaments.

El repte actual de la psiquiatria és aprendre a diferenciar aquests pacients. Experiència dels altres camps de medicina demostra que quant més s'aproxima a uns contrastos - unes comparacions - clínicament rellevants, i quant més s'allunya dels contrastos extrems, els diferenciadors biològics (aquests descobriments sobre diferències que tenen un significant "impacte") perden el seu valor [81, 82]. D'aquesta manera no esta del tot clar si els descobriments que s'han fet actualment podrien formar uns tests clínics utilitzables.

La psiquiatria, doncs, com la resta de medicina utilitza tests biològics per excloure altres desordres, però té molt poques proves per confirmar un diagnòstic o una opció de tractament. La oportunitat real per aquesta disciplina és utilitzar els emergents avanços en genètica, biòloga molecular, ciències de la imatge i ciències cognitives per suplementar, en comptes de reemplaçar, el diagnòstic basat en simptomatologia (S Kapur et al., 2012).

La solució que proposen Kapur S. et al. és, doncs, complementar el sistema de

diagnòstic de malalties més general (utilitzat per diagnosticar si una persona pateix esquizofrènia o TDAH, per exemple) present actualment, basat en la simptomatologia, amb un sistema basat en exploracions clíniques per diagnosticar els subtipus més específics d'aquestes malalties, per tal d'especificar més el caràcter d'aquestes, i el tractament al que els pacients que les pateixen millor respondran (psiquiatria estratificada).

Aquestes exploracions, al seu torn, haurien d'estar basades en descobriments "amb poder" - troballes descobertes o replicades en una mostra nombrosa, amb individus de diferents característiques i utilitzant mètodes d'estudi vàlids, i no solament en hipòtesis que han passat el test de rebuig de la hipòtesi nul·la (Per definició, Veure p.151).

En aquest cas, no faria falta trobar la "definició biològica" de les diferents malalties, ja que la separació d'aquestes pels diferents subtipus estaria justificada per la seva utilitat. Per exemplificar-ho Kapur S. et al. posen l'exemple la disciplina de l'oncologia: en el cas del càncer de mama, per exemple, s'aprofita la informació sobre la sobre-expressió del gen HER-2 per dissenyar el tractament personalitzat a un pacient. Tot i així, la causa última del càncer seguir sent desconeguda, i no fa falta descobrir-la en aquest cas, perquè ja es pot veure que el tractament dels pacients millora si es té en compte aquest factor genètic.

Així mateix, els tests biològics per trastorns psíquics podrien coexistir amb els sistemes de diagnòstic tradicional, com passa en altres camps de la medicina: la sobre-expressió d'aquest mateix gen HER-2 té utilitat clínica en la prognòstic de sub-tipus de càncer en els càncers del ovari, dels pulmons i de mama, però aquests càncers segueixen sent entitats clíniques diferents. Així, els pacients primer podrien estar diagnosticats mitjançant sistemes convencionals, però després estratificats amb marcadors per predir la prognòstic o suggerir tractaments diferenciats.

National Institutes of Mental Health, el major fundador de recerca biològica psiquiàtrica en Estats Units ja ha començat una estratègia d'aquest tipus. El Research Domain Criteria <sup>[80]</sup> és una estratègia que intenta enllaçar els símptomes cognitius dels trastorns psíquics amb els símptomes neurobiològics que hi estan darrere. Malgrat que l'objectiu principal del Research Domain Criteria és elaborar un sistema de diagnòstic neurobiològic amb més fiabilitat que l'actual, a termini més curt podria proporcionar una base per distingir els sub-tipus d'un o més trastorns en conjunció amb la diagnòstic de DSM ja existents.

Així mateix, Kapur S. et al. afirmen que la psiquiatria estratificada hauria d'imposar estàndards sobre com és realitzen i és declaren els estudis, així com també hauria d'unir els tests cognitius, biològics i psicològics per crear una combinació d'exàmens fiable en quant a la diagnòstic de les malalties mentals. A més, també hauria de desenvolupar unes tècniques sofisticades per identificar el valor de predicció addicional que tindrà cadascú d'aquests tests.

La solució que ell proposen a totes les problemes mencionats al començament d'aquest apartat, doncs, pot ser resumida amb dues paraules: psicologia estratificada.

### Mètodes d'estudi i d'anàlisi del cervell

A mesura que vaig estar realitzant el marc pràctic d'aquest treball vaig poder observar estudis que s'estaven realitzant sobre les diferents estructures encefàliques (estudis de la malaltia de Parkinson's, del TDAH, de l'esquizofrènia), així com sobre l'activitat d'aquestes estructures (estudis sobre potencials evocats, sobre l'activitat cerebral amb la introducció d'un fàrmac, l'alteració de la funcionalitat de diferents zones del cervell amb diverses patologies, ...).

En aquest estudi s'utilitzaven aparells i tècniques d'anàlisi molt diverses. Entre aquestes tècniques les més utilitzades eren l'electroencefalograma, la ressonància magnètica, la tomografia per emissió de positró (PET) i la tomografia per emissió de fotó (SPECT).

El problema que vaig observar que era comú a la majoria d'estudis, però, era que la majoria d'aquestes tècniques són poc assequibles i molt variables en quant a la seva precisió i invasivitat – quant més s'incrementa aquesta precisió, més invasiva és la tècnica.

En molts dels laboratoris en que vaig estar, la tècnica d'estudi més utilitzada va ser l'electroencefalografia, per raons econòmiques i d'accés, principalment. Aquesta tècnica, malgrat presentar certs avantatges, té també els seus inconvenients: no permet la localització precisa de les estructures cerebrals concretes que participen en la realització d'una tasca, i la visualització de l'activitat del cervell realitzada a bases dels registres produïts amb aquesta tècnica té molt poca resolució espacial.

L'ús de la ressonància magnètica en conjunció amb SPECT o PET, per l'altra banda, resol molts d'aquests problemes, però les tècniques de PET i SPECT són poc assequibles, i, tot i que generalment són ben segures i fiables (opinió d'un psiquiatra clínic, Miquel Bioque Alcàzar), no és pot ignorar el fet que produeixen una irradiació del organisme de l'individu sotmès a ella, i per tant són tècniques relativament invasives (opinió d'un especialista en Bioingenieria, Juan Pablo Téllez).

La ressonància magnètica funcional, per l'altre banda, permet resoldre el problema de la invasivitat: aquesta tècnica permet generar una imatge de l'encèfal sense produir gens de radiació, i per tant és ben segura i poc perjudicial per l'individu sotmès a ella – però tampoc és gens assequible i poques vegades s'utilitza per a un ús clínic, normalment només es fa servir per la recerca, principalment pel fet que no ha demostrat ser una prova adequada per detectar els símptomes de diferents malalties ni tampoc ha demostrat ser ben una prova ben específica per poder diferenciar les diferents malalties entre sí (opinió d'un psiquiatra clínic, Miquel Bioque Alcàzar).

A més, el problema que hi ha en l'estudi de la funcionalitat cerebral mitjançant la neuroimatge és troba en que no hi ha una verdadera ontologia de les funcions cognitives (no hi ha una verdadera definició de les funcions cognitives respecte les estructures cerebrals). Al realitzar nosaltres una tasca que involucra la funció que anomenem "memòria de treball", per exemple, una regió del cervell pot estar activada. Però ara bé, aquesta zona també podria activar-se al realitzar una tasca de llenguatge. La explicació que es dona actualment a aquest fet és que la tasca del llenguatge utilitzada també

involucra la funció cognitiva de la memòria de treball.

Però aquesta explicació podria també aplicar-se a les facultats psicològiques de la dècada dels 1860, definides per Gall (Poldrack A. R., 2010) <sup>[83]</sup>, per exemple. Una zona del cervell pot estar activa durant la realització d'una tasca que involucri la "facultat del talent poètic", i també durant una tasca que involucri la "facultat de la ambició". Aquesta situació, de la mateixa manera que abans, és podria explicar mitjançant el fet que en la tasca de talent poètic estigui involucrada també la facultat de la ambició. Però ara bé, actualment els investigadors no utilitzen el sistema de classificació de Gall, sinó que classifiquen les funcions cognitives segons les definicions actuals de la psicologia cognitiva, malgrat que els dos sistemes a primera vista semblen "vàlids". Hi ha raons, doncs, per afirmar que el sistema actual de classificació de les funcions cognitives i relació d'aquestes a diferents estructures tampoc és del tot correcte.

La solució a aquest problema seria definir les funcions mentals en funció de la seva associació amb parts cerebrals concretes: és a dir, quan una estructura o xarxa neuronal és activada en associació amb solament un procés cognitiu, un podria argumentar que la realitat d'aquest procés ha sigut establerta (Poldrack A. R., 2010) – que aquest procés cognitiu ha sigut definit i que té lloc, per tant, en la estructura activada.

Hi ha també un altre problema d'aquest camp que val la pena considerar. Per estudiar les diverses estructures cerebrals en profunditat, i sobretot la funció que aquestes exerceixen, s'han d'utilitzar tècniques més invasives encara que les comentades anteriorment (PET i SPECT): extirpació o lesió d'una zona concreta, reducció del metabolisme d'aquesta zona (lesió temporal), estimulació elèctrica d'aquesta zona, anàlisi anatòmica d'ella, registració d'activitat a partir d'elèctrodes situats en aquesta zona, etc, ja que aquests mètodes permeten una anàlisi de la zona en qüestió amb una resolució molt més exacta, sovint arribant aquesta al nivell cel·lular.

Ara bé, aquests mètodes, per qüestions ètiques, no són freqüentment usats en els éssers humans, sinó que més bé habitualment s'utilitzen en animals. Això suposa un problema per a la investigació en aquest camp, ja que el cervell de les diferents espècies animals no arriba a la complexitat del cervell humà. Així mateix, en molts casos s'ha pogut observar que de les funcions realitzades pels humans, tant conductuals com cognitives, no totes tenen unes estructures ben definides en el cervell animal, i viceversa. D'aquesta manera, els animals constitueixen un model d'estudi molt pobre per a la extracció de conclusions que podrien ser aplicades al éssers humans.

Una possible solució a aquest problema és la observació de les lesions produïdes naturalment i que tenen efectes semblants a les produïdes per l'ús de les tècniques esmentades anteriorment en l'individu. Aquestes lesions són, per exemple, les lesions en determinades zones cerebrals provocades per traumatismes en aquestes zones, o bé les lesions produïdes inevitablement com una complicació de les operacions quirúrgiques, com l'extirpació dels tumors.

El problema que deriva a partir d'aquest mètode d'estudi és que no hi han suficients individus que presentin, d'una manera natural, lesions en una zona determinada per ser estudiats els dèficits que provoca aquesta lesió. A més, aquest mètode d'estudi és limitat

ja que només permet estudiar les alteracions funcionals causades per les estructures en qüestió quan aquestes són lesionades, i no permet pas analitzar la funcionalitat d'aquestes estructures en estat sa.

La solució a aquest problema, al seu torn, solució que esta sent activament investigada, és la simulació del cervell humà utilitzant els ordinadors. Actualment els participants Projecte Cervell Humà, en Europa, i BRAIN, en Estats Units, estan activament treballant en la creació d'aquesta simulació – només en la realització del PCH hi col·laboren 86 institucions científiques. Aquests dos projectes presenten moltes dificultats, entre les quals les principals són la barrera tècnica que hi ha - la falta d'ordinadors tant potents que permetin simular el funcionament del cervell – i les tècniques utilitzades per obtenir informació del cervell, per a aquesta simulació - per tal de que aquesta informació sigui completa i precisa, les tècniques utilitzades han de ser invasives. Tot i així, si malgrat les dificultats aquest projecte és realitzat, permetria un fàcil accés a diferents dades estructurals d'aquest òrgan, facilitaria la simulació de diferents processos i diferent activitat que és duu a terme dins seu, i permetria una resolució de diferents problemes que tenen una base biològica en el cervell més facilitada. Aquest fet reduiria significativament la nostra falta de coneixement sobre aquest òrgan, i la complexitat del seu estudi.

Veient tots aquests problemes és inevitable arribar a la conclusió següent: A simple vista el funcionament del cervell sembla estar molt clar, i com dona l'origen a diferents funcions cognitives també. En realitat, però, el seu funcionament és molt més complex del descrit en el treball i hi han molts problemes respecte aquest funcionament que actualment es troben sense resoldre. S'han fet un progres enorme en la recerca sobre el cervell des del primer cop que jo vaig interessar-me per el seu funcionament, però tot i així, avui en dia, una gran part d'aquest funcionament segueix sent un misteri.

## 6.2. Entrevista amb un especialista en Psiquiatria

Quan vaig començar a buscar laboratoris per dur a terme el meu treball de camp, una de les primeres respostes que vaig rebre va ser de la unitat d'investigació d'esquizofrènia. Durant la meva visita en aquesta, he tingut la ocasió d'entrevistar a un especialista en Psiquiatria, Miquel Bioque Alcázar, que actualment esta realitzant activitat clínica i d'investigació sobre episodis psicòtics, i forma part d'aquesta unitat d'investigació sobre l'esquizofrènia (part del programa CIBERSam) de l'Hospital Clínic.

L'entrevista que vaig tenir es troba resumida a continuació:

- Heu pogut observar alguna alteració en el caràcter d'una persona, a mesura que una malaltia anava evolucionant, que tingui una base biològica en el cervell d'aquesta persona? És a dir, una alteració en alguna part del seu cervell que sembli que tingui una relació amb algun canvi en el seu comportament?

Si. La nostra recerca esta centrada sobretot en la malaltia d'esquizofrènia, i hem pogut

observar canvis en el caràcter d'una persona amb el progrés d'aquesta malaltia. Els canvis en el caràcter provocats per esquizofrènia més freqüents són la depressió i l'obsessió. Aquests són causats principalment per l'excés de dopamina en unes zones del cervell, i dèficit d'aquest neurotransmissor en altres.

- I una alteració cognitiva? Hi ha alguna base cerebral responsable d'aquest canvi?

Si, també s'han pogut observar alteracions en un substancial nombre de funcions cognitives en pacients amb esquizofrènia, i aquestes es creuen ser degudes a alteracions cerebrals. El mecanisme que més relació sembla tenir amb aquestes alteracions és la sinapsis de les neurones que utilitza el neurotransmissor dopamina.

Les neurones que realitzen aquesta sinapsis és troben situades en les anomenades vies mesocortical – que uneix una zona propera al mesencèfal amb el còrtex – i mesolímbica – que uneix aquesta mateixa zona amb el sistema límbic (amígdala, hipocamp, ...), entre altres. El dèficit de dopamina en la via mesocortical, particularment el la zona prefrontal del telencèfal, fa que els receptors de dopamina (D1) no rebin estimulació suficient, fet que provoca els dèficits cognitius. Per l'altre banda, una estimulació excessiva dels receptors de dopamina (D2) – per un excés de dopamina - en les neurones de la via mesolímbica, particularment en les neurones de les zones subcorticals, provoca els símptomes positius d'aquesta malaltia (al·lucinacions, deliris, manera desorganitzada de pensar, ...).

- Heu pogut fer proves de funcions cognitives (aprenentatge, llenguatge, memòria, raonament...) a persones tenint la malaltia d'esquizofrènia en diferent estat?

Si, regularment és fan proves cognitives a persones en diferents estats de la malaltia. Hi han una gran quantitat d'aquestes proves, i permeten mesurar totes les funcions cognitives.

- Heu pogut observar l'activitat neuronal / cerebral d'aquesta persona quan havia realitzat aquestes proves?

Si. A més de realitzar una exploració neuropsicològica de les funcions cognitives dels pacients, fem servir la tècnica de Resonància Magnètica funcional per veure quines zones del cervell és troben més actives i quines menys en realitzar l'individu una determinada tasca, relacionada amb l'ús d'una funció cognitiva o una altra.

- Hi havia alguna diferència en aquesta activitat respecte una persona normal? I en les proves de funcions cognitives?

Si, hi ha una diferència entre l'activitat que presenten les diferents zones cerebrals en pacients amb esquizofrènia i l'activitat d'aquestes mateixes zones en persones normals.

Aquestes diferències de l'activitat entre les persones normals i les amb patologia constitueixen unes troballes de neuroimatge importants que han sigut molt replicades en investigacions amb pacients amb esquizofrènia.

En quant a les proves cognitives, és un descobriment relativament recent, però actualment és reconeix que si és veritat que molts pacients amb esquizofrènia presenten dèficits cognitius (respecte a la població normal) provocats per l'alteració de la estructura i la funcionalitat del seu encèfal, i aquests dèficits, de fet, es poden observar fàcilment en aquestes proves (cognitives).

- Havien casos en que una persona tranquil·la amb l'evolució de la malaltia hagi passat a ser agressiva? I una social a ser introvertida? Una responsable a ser irresponsable...? Bàsicament, que s'hagi canviat algun tret del caràcter d'aquesta persona?

La malaltia sol alterar de manera global la vida psíquica de qui la pateix, per tant també altera trets caracterials o de personalitat. L'agressivitat no sol ser freqüent en els malalts amb esquizofrènia, sinó que més bé és un estigma associat a aquests malalts. En quant a la sociabilitat, és freqüent l'aïllament social i la major introversió en un mateix un cop la malaltia ha començat.

- Aquest canvi ha sigut acompanyat per alguna alteració en el seu funcionament neuronal? I cerebral?

Les alteracions en les estructures i el funcionament cerebral que acompanyen als canvis en els patrons de personalitat són subtils i actualment són molt difícil de detectar amb els mitjans tècnics dels que disposem.

- Utilitzeu tècniques per millorar les funcions cognitives o conductuals d'un pacient? En que consisteixen?

Si, s'utilitzen diversos programes i teràpies de rehabilitació cognitiva i conductual (n'hi ha una gran quantitat) que consisteixen en exercitar les funcions cognitives i conductuals en les quals els pacients tenen dèficits. Una d'aquestes teràpies que és molt freqüentment utilitzada en l'actualitat és la teràpia de remediació cognitiva – una teràpia de rehabilitació cognitiva dissenyada per millorar habilitats neurocognitives com l'atenció, la memòria de treball, la flexibilitat cognitiva, la planificació i les funcions executives, la millora de les quals al seu torn millora el comportament social de l'individu.

- Hi ha millores en els pacients? Aquestes millores comporten canvis en l'estructura del seu cervell? I en l'activitat neuronal d'aquests pacients? Quins? (neurogènesis, plasticitat del cervell..)

Si, alguns d'aquests programes han tingut un èxit considerable en la rehabilitació de les funcions cognitives dels pacients – han ajudat a reduir el dèficit cognitiu que aquests presentaven en una o més d'una funció cognitiva. A més, gracies a aquests programes en molts d'aquests pacients s'ha observat una normalització de la activitat cerebral, un cop realitzat el tractament, així com una activació més gran de determinades zones del cervell (especialment zones prefrontals).

- Quines tècniques utilitzeu per analitzar el funcionament biològic del cervell d'una persona que pateix esquizofrènia ?

Per la recerca, les tècniques principals que utilitzem són la Ressonància Magnètica, funcional i estructural. Per la finalitat clínica normalment, però, s'utilitza més l'SPECT - tomografia computada per emissió de fotó simple (de l'anglès Single Photon Emission Computed Tomography), tècnica semblant a la radiografia, tot i que també s'utilitza la ressonància magnètica estructural

- Quines proves utilitzeu per analitzar el funcionament mental (capacitats cognitives, bàsicament) d'una persona que pateix esquizofrènia?

S'utilitzen una sèrie de tests cognitius, la majoria de les quals formen part d'un sol conjunt de proves. Els tests que utilitzem amb més freqüència formen part del conjunt ("bateria") de WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale) i WISC (Wechsler Intelligence Scale of Children).

- Hi van haver estudis en els que mitjançant estimulació directa del cervell amb electricitat (passant un corrent elèctric per una zona del cervell determinada), s'ha aconseguit crear una imatge en la ment d'una persona, o fer-la originar algun moviment. I, suposo, que el mateix és podria fer amb estimulació química (injectant neurotransmissors directament en el SNC, per exemple).

Vosaltres heu aconseguit alguna experiència semblant? Per exemple, provocar canvis en la conducta o el pensament dels pacients mitjançant aquesta estimulació? Ajudar a tractar els símptomes de l'esquizofrènia amb aquesta estimulació?

Sé de que em parles – és l'anomenada estimulació elèctrica cranial. Nosaltres, però, no hem tingut cap experiència en utilitzar aquesta tècnica.

## 6.3. Entrevista amb una especialista en Psicologia Cognitiva

També he tingut la oportunitat de realitzar una petita entrevista sobre les funcions cognitives a una experta en Psicologia Cognitiva, Bibiana Cabrero, que també forma part de la unitat d'investigació sobre l'esquizofrènia (part del programa CIBERSam) en l'Hospital Clínic. Aquesta entrevista es troba documentada a continuació:

– Quines funcions cognitives són les que més analitzeu en els subjectes dels vostres estudis o en els vostres pacients? Memòria, funcions executives, atenció, percepció?

Analitzem totes les funcions cognitives i en tenim més d'una prova per a cadascuna d'elles.

– Quines proves utilitzeu?

N'hi han una sèrie de proves per les funcions cognitives que s'utilitzen en funció de quina patologia presenta la persona. La prova que més s'utilitza és la WSC4, la prova cognitiva més completa i viable. Aquesta és complementa amb altres dependent de les alteracions cognitives que pot presentar el pacient. Per exemple, en persones amb TDAH, aquesta prova és complementa amb una sèrie de proves de velocitat de processament, reacció i atenció.

– M'han explicat que també feu ressonàncies magnètiques funcionals i estructurals a aquests pacients. Relacioneu les dades obtingudes amb aquestes ressonàncies amb dèficits o alteracions cognitives determinades? De quina manera ho feu, és a dir, com relacioneu la activitat de una determinada zona del cervell a una funció cognitiva?

Si, és veritat que fem ressonàncies magnètiques funcionals i estructurals i relacionem els resultats amb funcions cognitives. Aquesta relació, però, no s'estableix directament en l'anàlisi cognitiva que fem als pacients.

El que observem és com rendeix la persona en els tests cognitius, i, si presenta un dèficit en algun procés cognitiu, examinem que passa amb l'àrea cerebral responsable d'aquest procés quan realitza una tasca que l'involucra, mitjançant dades de Ressonància Magnètica Funcional. També examinem quines alteracions presenten les estructures cerebrals responsables d'aquest procés, mitjançant la Ressonància Magnètica Estructural, i, intentem enllaçar, doncs, les alteracions que presenta la persona a nivell estructural amb les que presenta a nivell cognitiu, analitzant la correlació entre aquestes dues en una mostra de pacients.

Tot i així, cal mencionar que això només és possible en poc cassos. Moltes vegades el problema que és presenta consisteix en què el pacient rendeix malament en una prova cognitiva, però aquest mal rendiment no és provocat exactament per la funció examinada en aquesta prova, si no per una altra funció que hi participa. Per exemple, un individu pot tenir dificultats en les proves de memòria de treball, però això no sempre significarà que el problema és troba en la seva capacitat de memòria. Potser aquest individu té trastornada la funció de l'atenció, i simplement no ha pogut concentrar-se quan havia d'afrontar-se amb la tasca.

– Que penseu vosaltres de l'enllaç que té l'absència, el deteriorament o l'alteració d'alguna estructura cerebral a dèficits en determinades funcions cognitives?

Hi han hagut una serie d'estudis que demostren la relació entre una funció cognitiva determinada i les zones del cervell que més participen en la seva coordinació. D'aquesta manera, si una persona té un dèficit en alguna funció d'aquest tipus, el que devem suposar és que també té alterada la àrea cerebral que és en gran part responsable d'aquesta funció, tot i que, tal i com he explicat anteriorment, no sempre és així – una persona pot tenir una alteració en la funció de l'atenció, per exemple, que tingui aparença de ser una alteració de memòria.

- Hi ha una relació directa entre algun dèficit cognitiu i l'alteració de l'activitat d'alguna àrea del cervell, o entre el dèficit i l'estructura d'aquest?

Si. Ara per ara, se sap que les següents funcions estan relacionades amb les següents zones cerebrals:

- Lòbul Frontal: Imaginació, decisió, planificació
- Lòbul Temporal: Memòria
- Lòbul Prefrontal: Atenció, velocitat de reacció

L'alteració de qualsevol d'aquests lòbuls, doncs, produeix un dèficit en la funció cognitiva corresponent.

- I entre l'alteració dels neurotransmissors i algun dèficit cognitiu?

Els neurotransmissors participen en les funcions cognitives, fet pel qual, lògicament, l'alteració d'aquests neurotransmissors també estarà relacionada amb dèficits cognitius.

Tot i així, actualment el procés d'investigació sobre quin és el mecanisme darrere de la coordinació cognitiva mitjançant els neurotransmissors està duent-se a terme, i aquest mecanisme és en gran part desconegut avui en dia.

A més, sembla ser que és més la combinació de l'alteració de la sinapsis amb les alteracions de l'estructura cerebral el mecanisme que és responsable de alteracions cognitives, que no pas només l'alteració de la síntesi.

- La transmissió de la senyal per una neurona té algun paper en la coordinació de les funcions cognitives?

Si, tot i que aquest paper no s'observa directament. En les funcions cognitives hi participen els neurotransmissors, i, aquests, lògicament, són segregades per la neurona. Ara bé, en molts dèficits cognitius el que és veu és que hi ha una alteració de la concentració de neurotransmissors – això implica que la cèl·lula no en secreta la concentració suficient, o, al revés, en secreta un excés. Aquest fet, al seu torn, podria estar provocat per la mala transmissió de la senyal per aquesta cèl·lula, o mal funcionament de la cèl·lula en general. Actualment, aquest camp està sent investigat molt activament.

- Un factor important que altera el funcionament cognitiu en els pacients amb esquizofrènia és el dèficit de dopamina en el lòbul prefrontal i el seu excés en altres zones. Em podria explicar com aquesta alteració de concentració de dopamina afecta les funcions cognitives? Quines funcions afecta?

El mecanisme mitjançant el qual els neurotransmissors participen en la coordinació dels processos cognitius és molt complex i actualment encara no es coneix el seu funcionament en la totalitat: ara per ara només n'hi han teories. A més, com he dit anteriorment, sembla ser que és més la combinació de l'alteració dels neurotransmissors amb les alteracions de l'estructura cerebral el mecanisme que és responsable de les

alteracions cognitives.

Així, no hi ha cap llei que expliqui com la concentració de diferents neurotransmissors afecta les diferents funcions cognitives. La mateixa dopamina, per exemple, es teoritza estar involucrada en el sistema de recompensa del nostre cervell. Tot i així, aquesta afirmació no deixa de ser una hipòtesis.

El que sí se sap és que determinats neurotransmissors participen en determinades funcions, tant cognitives com conductuals, i l'alteració de la seva concentració provoca diferents trastorns en aquestes funcions. Una alteració de dopamina en els pacients amb esquizofrènia, en comparació amb individus sense cap patologia, per exemple, sembla que provoca en aquests pacients una pèrdua del desig a socialitzar-se, disminució de la capacitat per sentir plaer i dificultats en les funcions cognitives de planificació, inhibició, i funcions executives en general, mentre que per altre banda causa una agudització de la funció de percepció, fet que és creu ser el responsable de les al·lucinacions que aquestes persones experimenten.

## 6.4. Prova T de diferència de mitjanes

Una prova de diferència de mitjanes és una prova estadística d'una determinada hipòtesi. Totes les proves estadístiques d'hipòtesi es basen sobre dos tipus d'hipòtesis: la hipòtesi nul·la i la hipòtesi alternativa. La hipòtesi nul·la és la que sempre s'intenta refutar, i generalment conté una igualtat en ella. La hipòtesi alternativa afirma el contrari de la nul·la.

Aquesta prova (de diferència de mitjanes) s'utilitza per determinar si hi ha una diferència significativa entre les mitjanes d'un paràmetre en dos poblacions tenint en compte el següent:

- la mitjana dels valors d'aquest paràmetre en dos mostres (tècnicament el paràmetre passa a tenir el nom d'estadística).
- la mida d'aquestes mostres ( $n$ )
- la variància que tenen per a aquesta característica ( $s^2$ ).

Quan en el paràmetre estudiat

- No influeixen significativament altres factors (covariables)
- La variància de les poblacions és desconeguda

S'utilitza una prova t.

I si les dues mostres són independents, s'utilitza una prova t per mostres independents.

prova t per mostres

Aquesta prova consisteix en el següent procediment:

1. És formulen les dos hipòtesis (hipòtesi nul·la i alternativa). Suposaré que en aquest cas són:

Hipòtesi nul·la: No hi ha una diferència entre les mitjanes dels valors obtinguts en les proves de la memòria entre els pacients amb Parkinson's i les persones normals. És a dir  $\mu_{pd} = \mu_{nc}$

Hipòtesi alternativa: Hi ha una diferència entre les mitjanes dels valors obtinguts en les proves de la memòria entre persones amb Parkinson's i les persones normals. És a dir  $\mu_{pd} \neq \mu_{nc}$

2. És conduïx una prova de distribució F (aquesta també és una prova d'hipòtesis) per determinar si les variàncies entre les poblacions són iguals o diferents (ja que aquestes ens son desconegudes).

Per a aquesta finalitat, jo en el treball he utilitzat la prova de Levene conduïda amb el programa SPSS 20.0, introduït en els dissenys experimentals del meu estudi pràctic.

Suposaré que el resultat de la prova de Levene hagi donat els resultats següents:

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
megaZ_M	Se han asumido varianzas iguales	10,342	,002
	No se han asumido varianzas iguales		

El significat d'això és que la hipòtesi que afirma que les variàncies són iguals (hipòtesi nul·la) té un 0.002, o bé 0.2% de probabilitat d'ocórrer. En la majoria de recerques, incloent-hi les recerques mèdiques, normalment és rebutja una hipòtesi quan la seva probabilitat és de 0.05 o menys. Té sentit, ja que segons les lleis de probabilitat, un esdeveniment que té menys de 0.05 d'ocórrer és considera poc usual. En aquest cas, doncs, és segur assumir que les variàncies no són iguals en les dues poblacions.

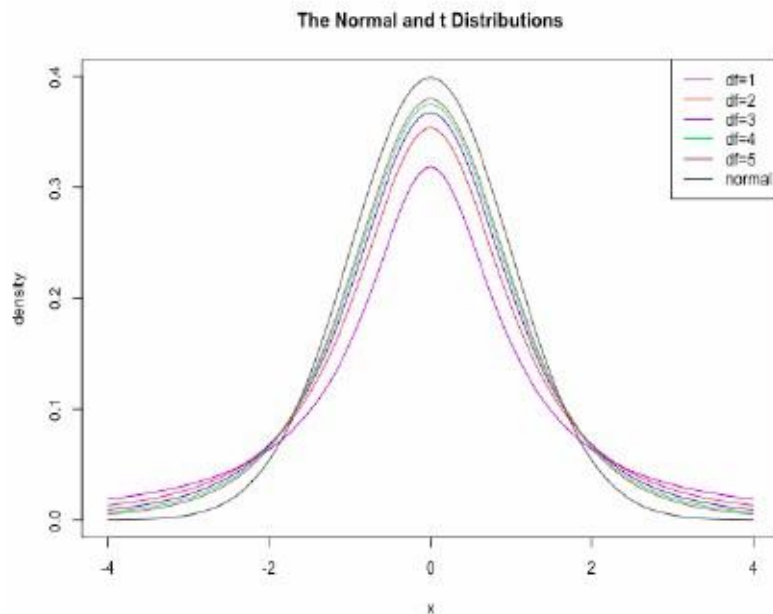
A partir d'aquest moment hi han dues possibles mètodes per seguir amb l'anàlisi: conduir la prova t manualment o amb una eina informàtica. Explicaré ambdós d'aquests mètodes, malgrat que en el treball hagi fet servir només el segon per obtenir-ne els resultats.

Cal dir que tot aquest procediment esta explicat com si estigués aplicat a les dades del disseny experimental 1 de l'estudi pràctic. Per tant, les mostres que s'utilitzen per illustrar els càlculs són la mostra NC i PD.

Mètode manual: \_\_\_\_\_

3. És defineixen els graus de llibertat de la distribució t. Com s'ha pogut veure que les variàncies no són iguals, aquests graus és calculen agafant el nombre d'individus de la mostra més petita (en el nostre cas la mostra NC) i restant una unitat a aquest nombre.

En aquest cas,  $34-1 = 33$ . Com a partir dels 30 graus de llibertat la distribució t s'aproxima a la distribució normal o gaussiana, podem utilitzar aquesta per visualitzar el nostre test de diferència de mitjanes.



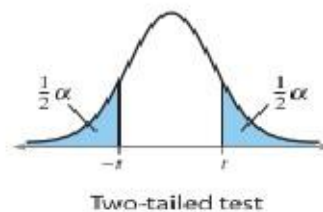
Doc. 36 (Doc. 15). Comparació de la distribució t amb diferents graus de llibertat (representats per d.f.) i la distribució normal. És pot veure que a mesura els graus de llibertat incrementen, la distribució t va adaptant cada vegada més la forma de la distribució normal. (Font: Marshall University School of Medicine . [113])

4. És defineix un nivell de significació (representat amb la lletra  $\alpha$ ). El nivell de significació representa la probabilitat de cometre un error de tipus I o error "alfa" - refutar una hipòtesi nul·la com si fos falsa sent aquesta en realitat certa. Normalment, en les recerques, el nivell utilitzat és de 5% ( $\alpha = 0.05$ ).

En els programes informàtics, com en l'SPSS, per exemple, el càlcul és realitza d'una manera una mica diferent: la eina informàtica calcula la probabilitat de hipòtesi nul·la (en aquest cas, per exemple, aquesta afirma que no hi ha diferència entre les mitjanes). Aquesta probabilitat és representa amb la lletra "p". Després, és compara aquesta probabilitat amb la probabilitat de cometre l'error Alfa ( $\alpha$ ). Si aquesta probabilitat és menor o igual, és a dir  $p \leq \alpha$ , vol dir que la hipòtesi nul·la pot ser refutada. La probabilitat p, doncs, ens indica el nivell de significació mínim que hi pot haver si és refuta la hipòtesi nul·la. Si la p és .358, per exemple, significa que el nivell mínim amb el que aquesta hipòtesi pot ser rebutjada és de 35,8%. Com aquest és molt major als 5% normalment utilitzats, significarà que no hi ha evidència per rebutjar la hipòtesi nul·la.

5. Per al nivell de significació definit en el punt 4, s'obté un valor t determinat - valor t<sub>o</sub>. A

partir de la resta de mitjanes de les nostres mostres ( $\mu_{pd} - \mu_{nc}$ ), podem general un determinat valor  $t_1$ , anomenat també valor estandarditzat. Si el valor  $t_1$  sobrepassa el valor de  $t_0$ , ja sigui per la banda positiva o negativa (en el nostre particular cas), la hipòtesi nul·la ( $\mu_{pd} = \mu_{nc}$ ) serà refutada. Dit en altres paraules, significarà que hi ha una diferència significativa entre les mitjanes dels dos grups. Aquests dos valors els podem visualitzar utilitzant la distribució normal (solament en aquest cas, en altres cassos s'utilitza la distribució t) per visualitzar-los. Tots els valors per sota o per sobre del  $t_0$  formen la zona fosca de la distribució, i representen la regió crítica o de rejecció – si el valor  $t_1$  cau en aquesta regió, significa que la hipòtesi nul·la pot ser rebutjada.



Doc. 37 (Doc. 25). Distribució t amb un valor de graus de llibertat >30 (molt semblant a la distribució normal). Els valors  $-t$  i  $t$  representen al valor  $t_0$  negatiu i positiu, respectivament. La zona blava és la zona de rejecció. (Font: Elementary Statistics [112])

Mètode Automàtic: \_\_\_\_\_

Ara bé, per les anàlisis d'aquest treball s'utilitzarà un programa informàtic, SPSS, per fer els càlculs mencionats anteriorment, ja que els càlculs automàtics són més precisos i ràpids.

A més, aquest programa mostra el nivell de significació a partir del qual la hipòtesi nul·la pot ser refutada, o bé la probabilitat ( $p$ ) d'aquesta hipòtesi (recordeu que si  $p \leq \alpha$ , sent  $\alpha = 0.05$  quasi sempre, hi ha suficient evidència per refutar la hipòtesi nul·la).

# 7. Referències

[1] Horst, S. (2009). The Computational Theory of Mind. In The Stanford Encyclopedia of Philosophy. Retrieved on 7th July, 2013. <http://plato.stanford.edu/entries/computational-mind/>

[2] Putnam, H. (1961). Brains and Behavior, originalment formant part del programa de Associació Americana de l'Avenç de Ciència, secció L (Historia i Filosofia de la Ciència), Desembre 27, 1961, re-imprès en Block (1983), i juntament amb altres papers sobre el tema en Putnam H. (1979), Mathematics, Matter and Method

[3] DeFelipe J, Markram H, Rockland KS (2012) The neocortical column. Front. Neuroanat. 6, 22. doi: 10.3389/fnana.2012.00022.

[4] Pinker, S. (2002). The Blank Slate. New York: Penguin.

[5] Campbell, N. A., Reece, J. B. (2002). 48. Biology (6th ed.) ( pp. 1037). San Francisco, CA: Pearson Education, Inc.

[6] Jones, B. E (2005). From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. Trends in pharmacological sciences 26 (11): 578–86. doi:10.1016/j.tips.2005.09.009.

[7] Bymaster F.P., Heatj I., Hendirx J.C., Shannon H.E. (1993). Cooperative behavioral and neurochemical activities of cholinergic antagonists in rats. J Pharmacol Exp Ther, 267, 16-24

[8] Terry A.V., Buccafusco J. J., Jackson W.J. (1993). Cooperative behavioral and neurochemical activities of cholinergic antagonists in rats. J Pharmacol Exp Ther, 267, 16-24

[9] Moran P. M. (1993). Differential effects of scopolamine and mecamylamine on working and reference memory in the rat. Pharmacol Biochem Behav, 45, 533-538

[10] Kopelman M. D. (1986). The colinergic neurotransmitter system in human memory and dementia: a review. Q J Exp Psychol, 38, 535-573

[11] Freo U., Pizzolato G., Dan M., Ori C., Battistin L. (2002). Art review of cognitive and functional neuroimaging studies of cholinergic drugs: implications for therapeutic potentials. J Neural Transm 109, 857-870

[12] Gallagher M., Nagahara A.H., Burwell R.D. (1995). Cognition and hippocampal systems in aging: animal models. In: McGaugh J.L., Weinberger N., Lynch G. (eds): Brain and memory; modulation and mediation of neuroplasticity. Oxford University Press, New York, 103-126

[13] Rapp P.R., Amaral D.G. (1992). Individual differences in the behavioral and neurological consequences of normal aging. Trends Neurosci 16, 104-110

[14] Muir J.C. (1997). Acetylcholine, aging, and Alzheimer's disease. Pharmacol Biochem Behav, 56, 687-696

- [15] Levin D. E. (2006). *Neurotransmitter Interactions and Cognitive Function*. Birkhaeser.
- [16] Alvarez, E.O. (2009). The role of histamine on cognition. *Behavioural Brain Research* 199 (2), 183–9. doi:10.1016/j.bbr.2008.12.010.
- [17] McCabe B.J., Horn G., Kendrick K.M. (2001). GABA, taurine and learning; release of amino acids from slices of chick brain following filial imprinting. *Neuroscience*, 105, 317-324
- [18] Zarrindast M.R., Bakhsha A., Rostami P., Shafaghi B. (2002) Effects of intrahippocampal injection of GABAergic drugs on memory retention of passive avoidance learning in rats. *J. Psychopharmacol*, 16, 313-319
- [19] Nakagawa Y., Ishibashi Y., Yoshii T., Tagashira E. (1995). Involvement of cholinergic systems in the deficit of place learning in Morris water maze task induced by baclofen in rats. *Brain Res*, 683, 209-214
- [20] Roth B.L. (1994). Multiple serotonin receptors: clinical and experimental aspects. *Ann Clin Psychiatry*, 6, 67-78
- [21] Mann D.M.A., Yates O. (1983). Serotonin nerve cells in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 46, 96-98
- [22] Yamamoto T., Hirno A. (1985). Nucleus raphe dorsalis in Alzheimer's disease: Neurofibrillary tangles and loss of large neurons *Ann Neurol*, 17, 573-577
- [23] Santucci C., Knott J., Haroutunian V. (1996). Excessive serotonin release, not depletion, leads to memory impairments in rats. *Eur J Pharmacol*, 295, 7-17
- [24] Norman, D. (2007). *The Brain That Changes Itself: Stories of Personal Triumph from the frontiers of brain science*. New York: Viking.
- [25] Levin E. D., Rose J. E. (1995). Acute and chronic nicotinic interaction with dopamine systems and working memory performance. *Ann N Y Acad Sci*, 757, 245–252.
- [26] Packard M. G., White N. M. (1991). Dissociation of hippocampus and caudate nucleus memory systems by post-training intracerebral injection of dopamine agonists. *Behav Neurosci*, 105, 295–306.
- [27] White N. M., Packard M. G., Seamans J. (1993). Memory enhancement by post-training peripheral administration of low doses of dopamine agonists: possible autoreceptor effect. *Behav Neural Biol*, 59, 230–241.
- [28] White N. M., Viaud M. (1991). Localized intracaudate dopamine D2 receptor activation during the post-training period improves memory for visual or olfactory conditioned emotional responses in rats. *Behav Neural Biol*, 55, 255–269.

[29] Bear M. F., Connors B. W., Paradiso M. A. (2001). *Neuroscience, Exploring the brain* (2nd ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins.

[30] Begley S. (2007). *Train Your Mind, Change Your Brain: How a New Science Reveals Our Extraordinary Potential to Transform Ourselves*. England: Ballantine Books.

[31] Brothwell, D. R. (1963). *Digging up Bones; the Excavation, Treatment and Study of Human Skeletal Remains* (p.126.). London: British Museum (Natural History).

[32] Morris R.G., Moser E.I., Riedel G., Martin S.J., Sandin J., Day M., O'Carroll C. (2003). Elements of a neurobiological theory of the hippocampus: the role of activity dependents synaptic plasticity in memory. *Phil. Trans. R. Soc Lond. B*, 358, 773-786.

[33] MedicineNet. Definition of Neuronal Plasticity. In MedTerms. Retrieved on 18th June, 2013. <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=40362>

[35] Gerrig R. J., Zimbardo P.G. (2002). Glossary of Psychological Terms. In American Psychology Association. Retrieved 13th June, 2013. <http://www.apa.org/research/action/glossary.aspx>.

[34] McLeod, S. A. (2007). *Cognitive Approach in Psychology - Simply Psychology*. In SimplyPsychology. Retrieved on 6th July 2013. <http://www.simplypsychology.org/cognitive.html>.

[36] Damasio H., Grabowski T., Frank R., Galaburda AM., Damasio A.R. (1994). The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 264 (5162): pp. 1102-5. doi:10.1126/science.8178168.

[37] Stuss D.T., Picton T.W. & Alexander M.P. (2001). Consciousness, self-awareness and the frontal lobes. In Salloway S., Malloy P. & Duffy J. (Eds.), *The Frontal Lobes and Neuropsychiatric Illness* (pp. 101-109). Washington, DC: American Psychiatric Press.

[38] Freeman W., Watts J. W. (1941) *The Frontal Lobes and Consciousness of the Self, Psychosomatic Medicine*, 3(2) 111-119

[39] Elliott R (2003). Executive functions and their disorders. *British Medical Bulletin*, 65, 49-59

[40] Ross E. D. (1980). Left medial parietal lobe and receptive language functions: Mixed transcortical aphasia after left anterior cerebral artery infarction. *Neurology*, 30(2) 144. doi: 10.1212/WNL.30.2.144

[41] Cohen L., Dehaene S., Chochon F., Lehéricy S., Naccache L. (2000). Language and calculation within the parietal lobe: a combined cognitive, anatomical and fMRI study. *Neuropsychologia*, 38 (10) 1426-1440. [http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932\(00\)00038-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932(00)00038-5).

[42] Papanicolau A. C., Simos G. P., Castillo M.E., Breier I. J. Katz S. J. and Wright A. A. (2002). The Hippocampus and Memory of Verbal and Pictorial Material. *Learn Mem*, 9(3), 99–104.

[43] Goldberg M.E., Bissley J.W., Powell K.D., Gottlieb J. (2006). Saccades, salience and attention: the role of the lateral intraparietal area in visual behavior. *Prog. Brain Res*, 155, 157–75. doi:10.1016/S0079-6123(06)55010-1.

[44] Murata A., Gallese V., Kaseda M., Sakata H. (1996). Parietal neurons related to memory-guided hand manipulation. *J. Neurophysiol.* 75 (5), 2180–6.

[45] Kapur S., Philips A.G., Insel T. R. (2012). Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Molecular Psychiatry*, 17, 1174-1179.

[46] Schacter D. L., Gilbert D. L., Wegner, D. M. (2009). *Psychology* (2nd ed.). New York (NY): Worth Publishers

[47] Anderson S.W., Rizzo M. (1994). Allucinations following occipital lobe damage: the pathological activation of visual representations. *J Clin Exp Neuropsychol*, 16(5), 651-63.

[48] Beniczky S., Kéri S., Vörös E., Ungureán A., Benedek G., Janka Z. and Vécsei L. (2002). Complex hallucinations following occipital lobe damage. *European Journal of Neurology*, 9,175–176. doi: 10.1046/j.1468-1331.2002.00353.x

[49] Flint A. C., Loh J. P., Brust J. C. M. (2005). Vivid visual hallucinations from occipital lobe infarction. *Neurology*, 65(5), 756. doi: 10.1212/01.wnl.0000180350.58985.5

[50] Carlson N. R. (2007). *Psychology: the science of behaviour* (pp. 115). New Jersey, USA: Pearson Education.

[51] Schacter D. L., Gilbert D. T., Wegner D. M. (2010). *Psychology* (2nd ed.). New York: Worth Publishers.

[52] Smith E. E., Kosslyn S. M. (2007). *Cognitive Psychology: Mind and Brain* (pp. 21, 194–199, 349). New Jersey: Prentice Hall.

[53] Wernicke K. (1995). The aphasia symptom-complex: A psychological study on an anatomical basis (1875). In Paul Eling. *Reader in the History of Aphasia: From Franz Gall to Norman Geschwind* (pp. 69–89). Amsterdam: John Benjamins Pub Co.

[54] Sherman S. (2006). Thalamus. *Scholarpedia* 1(9), 1583. doi:10.4249/scholarpedia.1583.

[55] Sherman, S. & Guillery, R. (2001). *Exploring the thalamus*. San Diego: Academic Press.

[56] Mircea S., Llinás R. R. (1988). The Functional States of the Thalamus and the Associated Neuronal Interplay. *Physiological Reviews* 68(3), 649–742.

[57] Fernández de Molina, Cañas A. (2000). [Thalamo-cortical system consciousness]. *An R Acad Nac Med (Madr)*, 117(4), 855-69; discussion 869-81.

and

[58] Min B. (2010). A thalamic reticular networking model of consciousness. *Theor Biol Med Model*, 7, 10. doi:10.1186/1742-4682-7-10

[59] Adams J.H., Graham D.I., Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain*, 123(7), 1327-38.

[60] Kinney H.C., Korein J., Panigrahy A., et al. (1994). Neuro-pathological findings in the brain of Karen Ann Quinlan. The role of the thalamus in the persistent vegetative state. *N Engl J Med* 330 (21), 1469–1475.

[61] Schmahmann, J.D. (2003). Vascular Syndromes of the Thalamus. *Stroke*, 34, 2264-2278

[62] Saper, C. (2009). Hypothalamus. *Scholarpedia*, 4(1), 2791.

[63] Schmahmann J.D. (2004). Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 16, 367–78.

[64] Ravizza S.M., McCormick C.A., Schlerf J.E., Justus T., Ivry R.B., et al. (2006). Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory. *Brain*, 129, 306–20. First published November 29, 2005. doi: 10.1093/brain/awh685.

[64] Bellebaum C., Daum I. (2007). Cerebellar involvement in executive control. *The Cerebellum* 6(3), 184-192

[65] Gottwald B., Wilde B., Mihajlovic Z., Mehdorn H.M. (2004). Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(11), 1524-31.

[66] Avillac M., Deneve S., Olivier E., Pouget A., Duhamel J.R. (2005). Reference frames for representing visual and tactile locations in parietal cortex. *Nat Neurosci* 8(7), 941–9. doi:10.1038/nn1480

[67] Chen H.M.K., Chuah Y.M. L, Sim K.Y.S., Chee W. L. M. (2010). Hippocampal region-specific contributions to memory performance in normal elderly. *Brain and Cognition*, 72, 400–407.

[68] Imatge 1: iStockphoto/ Kalutzki S. (Artist). Depiction of neurons firing in the brain . Retrieved from <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/08/100801190251.htm>, Imatge2:IESPedroJimenezMontoya.Retrieved from [http://biogeo.iespedrojimenezmontoya.es/BIOLOGIAJM/METAZOOS/coord\\_neviosa.htm](http://biogeo.iespedrojimenezmontoya.es/BIOLOGIAJM/METAZOOS/coord_neviosa.htm)

[69] Pakkenberg, B., Pelvig, D., Marner, L., Bundgaard, M.J., Gundersen, H.J.G., Nyengaard, J.R. and Regeur, L. (2003). Aging and the human neocortex. *Exp. Gerontology*, 38, 95-99 i Pakkenberg, B. and Gundersen, H.J.G. (1997). Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *J. Comp. Neurology*, 384, 312-320

[70] Remembering Leaders in the Field of Blindness and Visual Impairment. In National Center for Leadership in Visual Impairment. Salus University. Retrieved on July 10th 2013, from [http://www.salus.edu/nclvi/honoring/bach\\_y\\_rita.htm](http://www.salus.edu/nclvi/honoring/bach_y_rita.htm).

[71] BrainPort, Dr. Paul Bach-y-Rita, and .... In Mind States – tribe.net. Retrieved on 2010-06-12, from <http://mindstates.tribe.net/thread/a8b9f33f-7a6f-4af8-9c0c-588719606271>.

[72] Fisher, M. Balancing Act. In Wisconsin Alumni Association - Balancing Act. Retrieved 2010-06-12, from <http://www.uwalumni.com/home/onwisconsin/archives/spring2007/balancingact.aspx>.

[73] Phelps, E. A. (2004). Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 14, 198–202.

[74] Ponti, G., Peretto P, Bonfanti, L., Reh, T. A. (2008). Genesis of Neuronal and Glial Progenitors in the Cerebellar Cortex of Peripuberal and Adult Rabbits. *PLoS ONE* 3 (6), e2366. doi:10.1371/journal.pone.0002366.

[75] Fine E.J., Ionita C.C., Lohr L (2002). The history of the development of the cerebellar examination. *Semin Neurol* 22 (4), 375–84. doi:10.1055/s-2002-36759.

[76] Houk J.C., Buckingham J.T., Barto A.G. (1996). Models of the cerebellum and motor learning". *Behav. Brain Sci.* 19 (3), 368–383. doi:10.1017/S0140525X00081474.

[77] Allen A.J., Griss M.E., Folley B.S., Hawkins K.A., Pearlson G.D. (2009). Endophenotypes in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res*, 109, 24–37.

[78] Heinrichs R.W. (2004). Meta-analysis and the science of schizophrenia: variant evidence or evidence of variants? *Neurosci Biobehav Rev*, 28, 379–394.

[79] Maxwell S.E. (2004). The persistence of underpowered studies in psychological research: causes, consequences, and remedies. *Psychol Methods* 2004, 9, 147–163

[80] Insel T., Cuthbert B., Garvey M., Heinssen R., Pine D. S., Quinn K. Et al. (2010). Research domain criteria (RdoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*, 167, 748-751

[81] Ransohoff D.F., Feinstein A.R. (1978). Problems of spectrum and bias in evaluating the

Pàgina 162 - Com controla el cervell les funcions mentals superiors.

efficacy of diagnostic tests. *N Engl J Med*, 299, 926—930.

[82] Perlis R.H. (2001). Translating biomarkers to clinical practice. *Mol Psychiatry*, 16, 1076—1087.

[83] Poldrack A. R. (2010). Mapping Mental Function to Brain Structure: How Can Cognitive Neuroimaging Succeed? *Perspectives on Psychological Science*, 5, 753.

[84] Turner R., Jones T. (2003). Techniques for imaging neuroscience. *British Medical Bulletin* 65, 3-20

[85] Rosen Y. (2007). The recent advances in magnetic resonance neurospectroscopy. *Neurotherapeutics*, 27(3), 330-45  
9

[86] Chen C., Hoult D. (1998). *Biomedical Magnetic Resonance Technology*. Taylor and Francis. Medical Science Publishers: London

[87] Ryan L., Keil K., Putnam K., Schnyer D., Trouard T., Moscovitch M. (2001). Hippocampal complex and retrieval of recent and very remote autobiographical memories: evidence from functional magnetic resonance imaging in neurologically intact people. *Hippocampus*, 11(6), 707-14.

[88] Good, M. (2002). Spatial Memory and Hippocampal Function: Where are we now *Psicológica*, 23, 109-138.

[89] Burgess N., Maguire E.A., O'Keefe J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, 35(4), 625-41.

[90] Neisser, U. (1967). *Cognitive psychology*. Appleton-Century-Crofts, New York.

[91] Kanwisher N., McDermott J., Chun M.M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J. Neurosci.* 17 (11),4302–11

[92] Parvizi J., Jacques C., Foster L. B., Withoft N., Rangarajan V., Weiner S. K., Grill-Specto K. (2012). Electrical Stimulation of Human Fusiform Face-Selective Regions Distorts Face Perception. *The Journal of Neuroscience*, 32(43), 14915–14920.

[93] Wright, A. (2010). *Brain Scanning Techniques*. White Paper, Cerebra.

[94] Frankle W, et al., (2005), Neuroreceptor Imaging in Psychiatry: Theory and Applications. *International Review of Neurobiology*, 67, 385-440

[95]GrossiG.&NevilleH.(Professors).(2010).Retrievedfrom  
<http://faculty.newpaltz.edu/giordanagrossi/index.php/lab-of-brain-cognition/event-related-potentials/>

- [96] Albert, M. V. Motor and somatosensory cortex. Retrieved from [http://mva.me/educational/brain\\_areas.html](http://mva.me/educational/brain_areas.html).
- [97] Antranik. (2012). Retrieved from <http://antranik.org/the-proteins-in-cell-membranes/>
- [98] (2011). Cortical Cells. Retrieved from <http://www.powerwatch.org.uk/news/20110213-electric-fields-brain-cells.asp>
- [99] Averroes. Retrieved from <http://www.juntadeandalucia.es/averroes/~29701428/salud/ssvv/sn3.htm> from
- [100] Gazzaniga M., Heatherton T. (2006). Retrieved from Psychological Science (2nd Ed), <http://www.wwnorton.com/college/psych/psychsci2/content/activities/ch04a.asp>
- [101] Hubel D. (Professor). (2003). Visual Pathways. Retrieved from [http://myweb.rollins.edu/jsiry/Visual\\_Cortex.html](http://myweb.rollins.edu/jsiry/Visual_Cortex.html) from
- [102] Johnson C. (2012). Cogs101A. Lecture 4 PATHWAYS & MAPS. Course Material. San Diego, California, USA. Retrieved from <http://www.cogsci.ucsd.edu/~johnson/COGS101A/Notes4.Paths.pdf>
- [103] Okun M. S. (M.D.) (2012). Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease . N Engl J Med, 367, 1529-38.
- [104] Barker A. R., Barrett J., Mason L. S., Björklund A. (2013). Fetal dopaminergic transplantation trials and the future of neural grafting in Parkinson's disease. Lancet Neurol, 12, 84–91 .
- [105] Maguire, E.A., Burgess N., Donnett J.G., Frackowiak R.S.J, Frith C.D., O'Keefe J. (1998). Knowing Where and Getting There: A Human Navigation Network. Science 280, 5365, 921–24.
- [106] Maguire, E.A., Gadian D.G., Johnsrude I.S., Good C.D., Ashburner J., Frackowiak R.S., Frith C.D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. PNAS 97, 8, : 4398–403.
- [107] Eichenbaum, H., Cohen N.J. (1993). Memory, Amnesia, and the Hippocampal System. MIT Press.
- [108] Squire L.R., Schacter D.L. (2002). The Neuropsychology of Memory. Guilford Press.
- [109] VanElzakker M.B., Fevurly R.D., Breindel T., Spencer R.L. (2008). Environmental novelty is associated with a selective increase in Fos expression in the output elements of the hippocampal formation and the perirhinal cortex. Learning & Memory 15, 12, 899–908
- [110] Squire L.R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with

Pàgina 164 - Com controla el cervell les funcions mentals superiors.

rats, monkeys, and humans. *Psych. Rev.* 99, 2, 195–231.

[111] Scoville, W.B., Milner B. (1957). Loss of Recent Memory After Bilateral Hippocampal Lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 20, 1, 11–21.

[112] Larson R., Farber B. (Professors). (2012). *Elementary Statistics (5th Ed.)*. Pearson Education Inc.

[113] Marshall University School of Medicine. (2012). BMS 617. Lecture 5: The T-Distribution. Error Bars. Course Material. Retrieved from [http://webpages.marshall.edu/~denvir/BMS617/Spring2012/Lecture5\\_2012-01-25.html](http://webpages.marshall.edu/~denvir/BMS617/Spring2012/Lecture5_2012-01-25.html).

[114] la Fougère C., A. Zwergal et al. (2009). Real versus imagined locomotion: A [18f]-fdg pet-fMRI comparison. *NeuroImage*.

[115] Lotze M., P. Montoya et al. (1999). Activation of cortical and cerebellar motor areas during executed and imagined hand movements: An fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience* 11, 5, 491-501.

[116] Michelon P. J., M. Vettel et al. (2006). Lateral Somatotopic Organization During Imagined and Prepared Movements. *Journal of Neurophysiology* 95, 2, 811-822.

[117] Oullier O., K. J. Jantzen et al. (2005). Neural Substrates of Real and Imagined Sensorimotor Coordination. *Cerebral Cortex* 15, 7, 975-985.

[118] Dreta - Dr. Beall E. (2010). Cleveland Clinic. Lecture 4. Retrieved from <http://www.eradimaging.com/site/article.cfm?ID=753>.  
Esquerra – Jaiswal N., Ray W., Slobounov S. (2010). Encoding of visual–spatial information in working memory requires more cerebral efforts than retrieval: Evidence from an EEG and virtual reality study. *Brain Research*, 1347.

[119] Kutas M. and Federmeier D. K. (2009), *Scholarpedia*, 4,10, 7790.

[120] Alvares J. A, Emory E. (2006). Executive Function and the Frontal Lobes: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology Review*, 16, 1, 17-42.

[121] Adaptació pel treball de la següent font: Harlow J. M. (1848). Passage of an iron rod through the head. *Boston Med. Surg. J.* 39, 389–393.

[122] Adaptació pel treball de la següent font: Ratiu P. & Talos I. F. (2004). The tale of Phineas Gage, digitally remastered. *N. Engl. J. Med.* 351: e21-e21.

[123] Rosenbaum D. A. (1991). Human motor control. In *Human motor control* (pp. 411). San Diego, CA: Academic Press.

[124] Wise S. P., Shadmehr R. (2002). Motor Control. In *Encyclopedia of the Human Brain* (pp. 137–157). San Diego, CA: Academic Press.

Pàgina 165 - Com controla el cervell les funcions mentals superiors.

[125] Sporns O. (2002). Network Analysis, Complexity, and Brain Function. *Complexity*, 8, 1, 56-60.

[126] Mangels, J. (2003). Unit 1: More on the history of the Mind-Brain Debate (from Descartes to William James). Retrieved from the Psychology Courses of University of Columbia website. <http://www.columbia.edu/cu/psychology/courses/1010/mangels/neuro/history/history.html>.

# 8. Agraïments

M'agradaria agrair sobretot l'ajuda de la meva tutora, ....., que em va guiar al llarg de l'elaboració del meu treball donant-me uns consells molts útils i proporcionant una ajuda molt valuosa tant en la realització d'aquest com en la seva redacció i presentació.

Així mateix, aprecio molt l'ajuda del Grup de Neuropsicologia de la Universitat de Barcelona, que em va proporcionar les dades, material i coneixements per realitzar la part pràctica d'aquest treball, a més de permetre'm apropar-se més que mai a la investigació científica, permetent que vegi com realment es realitza aquesta i que treballi amb dades de primera mà en aquest ambient científic. Voldria agrair especialment l'ajuda inestimable que em van proporcionar la Carme Junqué, la Bàrbara Segura i la Elisabeth Solana Diaz.

També agraeixo molt l'ajuda del meu tutor del Parc Científic, Juan Pablo Tellez, que m'ha proporcionat el material i els coneixements necessaris per realitzar una gran part del marc pràctic del treball, assessorant-me i aclarint els meus dubtes en tot moment.

Finalment, vull donar els agraïments també al psiquiatra del Grup Esquizofrènia Clínic, Miquel Bioque Alcázar, per donar-me un insight sobre les investigacions actuals de psiquiatria i neurociència en general i posar-me en contacte amb Laia Gil, a qui estic agraït per permetre'm observar com es realitzen els estudis amb ressonància magnètica funcional.

També vull donar les gràcies a la psicòloga Bibiana Cabrero, que m'ha permès observar una exploració neurocognitiva que realitzava a un individu menor d'edat, a Carles Escera, que m'ha permès observar l'estudi amb EEG que el seu equip feia en el laboratori BRAINLAB de la UB, i al grup SPB de la Universitat de Pompeu Fabra per deixar-me observar l'estudi de l'EEG aplicat al bilingüisme que estaven duent a terme i per explicar-me detalladament que tracta aquest estudi.