

EL CERVELL AL DESCOBERT

Coordinat per Ester Desfilis*

POTSER L'ÚLTIMA FRONTERA DE LA CIÈNCIA ÉS LA COMPRESIÓ DEL FONAMENT BIOLÒGIC DE LA CONSCIÈNCIA I DELS PROCESSOS MENTALS PELS QUALS PERCEBEM, ACTUEM, APRE- NEM I RECORDEM. ACTUALMENT LA MAJORIA DELS CIENTÍFICS PENSEN QUE L'ACTIVITAT DEL CERVELL ÉS EL FONAMENT NO SOLS DELS COMPORTAMENTS MOTORS SIMPLES (COM ARA CAMI- NAR, RESPIRAR O SOMRIURE) SINÓ TAMBÉ DE L'APRENTATGE, EL PENSAMENT, ELS SENTIMENTS, LA CONSCIÈNCIA O LA CREATIVITAT. EL CONEIXEMENT DE LA MANERA COM EL CERVELL HUMÀ REA- LITZA AQUESTES FUNCIONS ÉS PROBABLEMENT EL MAJOR REPTE QUE HA D'ENFRONTAR LA CIÈNCIA DE CARA AL NOU MIL·LENNI. EL PROBLEMA NO ÉS TRIVIAL SI CONSIDEREM QUE EL CERVELL HUMÀ CONSTITUEIX L'ESTRUCTURA MÉS COMPLEXA DE TOTES LES QUE CONEIXEM.

MALGRAT AIXÒ, EL RÀPID PROGRES QUE HA EXPERIMENTAT LA RECERCA DEL SISTEMA NERVIÓS EN LES DUES ÚLTIMES DÈCADES ENS PERMET ABORDAR AQUEST REPTE AMB UN ESPERIT OPTIMISTA. EL MOTOR IMPULSOR D'AQUEST AVENÇ HA ESTAT SENS DUBTE L'APROXIMACIÓ INTERDISCIPLINAR A L'ES- TUDI DEL CERVELL CONEGUDA COM NEUROCIÈNCIA. CIENTÍFICS PROCEDENTS DE DIVERSES ÀREES DE LA CIÈNCIA HAN SUMAT ESFORÇOS PER A IMPULSAR LA RECERCA DEL CERVELL DES D'UNA PERS- PECTIVA MULTIDISCIPLINAR SENSE PRECEDENTS.

AQUEST NÚMERO DE MÈTODE PRETÉN MOSTRAR LA MULTIDISCIPLINARIETAT QUE CARACTERITZA LA NEUROCIÈNCIA. HEM INTENTAT REFLECTIR LA DIVERSITAT D'APROXIMACIONS, TÈCNiques I CAMPS D'INTERÈS DINS L'ESTUDI DEL CERVELL, AMB ESPECIAL ÈMFASI EN LA RECERCA QUE ES FA ACTUAL- MENT EN DIFERENTS DEPARTAMENTS DE LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA. ELS FONAMENTS NEURALS DEL COMPORTAMENT DELS ANIMALS, INCLOENT-HI ELS HUMANS, EL DESENVOLUPAMENT DEL CER- VELL, LES MALALTIES ORIGINADES PER LES SEUES DISFUNCIONS I LES POSSIBILITATS DE REHABILI- TACIÓ I REPARACIÓ D'AQUESTES DISFUNCIONS SÓN ALGUNS DELS TEMES TRACTATS EN AQUEST MONOGRÀFIC.

*Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva. Universitat de València

ARRIBARÀ EL CERVELL A ENTENDRE EL CERVELL?



CERVELL I COMPORTAMENT: UNA PERSPECTIVA ETOLÒGICA

Enrique Font*

BRAIN AND BEHAVIOUR: AN ETHOLOGICAL APPROACH. ONE PROMINENT AREA OF RESEARCH IN MODERN NEUROSCIENCE IS THE NEURAL BASIS OF BEHAVIOUR. THERE ARE TWO DIFFERENT APPROACHES TO STUDYING THE BRAIN AND BEHAVIOUR: THE NEUROPSYCHOLOGICAL APPROACH AND THE NEUROETHOLOGICAL APPROACH. THE LABORATORY PROCEDURES USED BY PRACTITIONERS OF THE NEUROPSYCHOLOGICAL APPROACH HAVE OFTEN NEGLECTED THE COMPLEXITIES OF ANIMAL BEHAVIOUR RELATED TO THEIR NATURAL ENVIRONMENT. IN CONTRAST THE NEUROETHOLOGICAL APPROACH IS FIRMLY FOUNDED ON KNOWLEDGE OF THE NATURAL BEHAVIOUR OF THE ANIMALS UNDER STUDY AND BASED ON THE PREMISE THAT BRAIN FUNCTIONS EVOLVED TO SOLVE PARTICULAR PROBLEMS RELATED TO ENVIRONMENT.

Han transcorregut quasi deu anys des que el juliol de 1990 qui llavors era president dels Estats Units, George Bush, declarà la tot just inaugurada dècada dels noranta com la “dècada del cervell”. La iniciativa tenia com a objectiu potenciar la investigació bàsica i aplicada sobre el sistema nerviós i tingué una acollida excel·lent no solament als Estats Units, sinó també en altres països, incloent-hi els de la Unió Europea. Encara que hi ha qui opina que els èxits aconseguits en els darrers anys no estan a l’altura de les expectatives que va generar la dècada del cervell, altres afirmen que la nostra comprensió del cervell sa i de les malalties que l’afligeixen ha avançat més en la dècada que ara s’acaba que en la resta de la història de la humanitat. El fet és que, com a conseqüència d’aquesta i d’altres iniciatives similars, actualment dediquem més recursos materials i humans a l’estudi del cervell que no a l’estudi d’altres òrgans com ara el fetge, la melsa o els ronyons. Per què estudia tanta gent el cervell?

No sembla aventurat suposar que hi ha dues raons fonamentals per les quals el cervell atrau tanta atenció. En primer lloc, es troben les malalties neurològiques, com ara la malaltia d’Alzheimer, la de Parkinson, l’esquizofrènia o la depressió. Gran part de la investigació sobre el cervell té com a objectiu im-

mediat el tractament o l’eradicació d’aquests i d’altres trastorns neurològics. El cervell és, en comparança amb el fetge o la melsa, un òrgan extremadament complex i aquesta mateixa complexitat el fa molt vulnerable a tota mena d’agressions. Als països desenvolupats, aproximadament una quarta part de totes les places hospitalàries són ocupades per pacients afectats per algun trastorn neurològic; el cost tant humà

com econòmic que acompanya aquestes malalties és per tant molt elevat. A més, l’increment de la nostra esperança de vida fa que un sector cada vegada major de la població arribi a edats en què el risc de contraure determinades malalties, en particular

algunes de les denominades malalties neurodegeneratives, augmenta. Donat que la població de risc freqüentment inclou aquelles persones que tenen el poder de decidir on s’inverteixen els escassos recursos disponibles per a la investigació, no resulta sorprenent que una part important d’aquests recursos es dedique precisament a intentar posar fi a aquestes malalties. En aquest sentit, resulta difícil imaginar que en la decisió del president Bush de proclamar la dècada del cervell no pesara el coneixement del fet que el seu antecessor en el càrrec havia contret la malaltia d’Alzheimer.

L’altre motiu pel qual molts decideixen estudiar el

«L’OBJECTIU ÚLTIM DE *QUALSEVOL*
INVESTIGACIÓ SOBRE
EL SISTEMA NERVIÓS ÉS LA
COMPREENSIÓ DEL COMPORTAMENT. »

cervell té a veure amb la relació entre cervell i comportament. Potser avui ens pot semblar obvi que la ment i el comportament són el resultat de l'activitat cerebral, però no ha estat sempre així. Per Aristòtil, per exemple, la ment residia en el cor. Galè, per la seua banda, opinava que els "esperits animals" responsables de la sensació i del moviment s'allotjaven als ventricles del cervell, des d'on es distribuïen a tot el cos per mitjà dels nervis, que, segons ell, eren tous. En el segle XVII, Descartes defensava que la glàndula pineal era l'estructura més important en relació al comportament, perquè rebia informació procedent dels òrgans sensorials i emetia diversos "esperits" que arribaven als músculs i que produïen el moviment. Curiosament, cap d'aquests autors atribuïa un paper rellevant al teixit cerebral en relació amb el comportament. Actualment, però, acceptem que el comportament, tant l'humà com el dels animals no humans, és el resultat del processament d'informació que té lloc en xarxes de cèl·lules nervioses interconnectades, i la majoria d'aquestes cèl·lules nervioses es troben, almenys en els animals vertebrats, al cervell.

L'estudi de les bases naturals del comportament és una de les àrees d'investigació més actives en la neurociència actual. Un objectiu de les investigacions sobre les bases neurals del comportament és arribar a predir el comportament d'altres espècies animals i manipular-lo per al nostre benefici. No obstant això, l'interès de molts dels qui exploren les relacions entre cervell i comportament està motivat pel desafiament intel·lectual que representa intentar descobrir els mecanismes responsables d'un dels aspectes més complexos i fascinants de la vida en la terra com és el comportament animal. Kenneth Roeder, un dels pioners en l'estudi de les bases neurals del comportament, afirmava que l'objectiu últim de *qualsevol* investigació sobre el sistema nerviós és la comprensió del comportament. Això és cert, recalca Roeder, tant si l'investigador que porta a terme la recerca està interessat en el comportament com si no. La justificació per a una afirmació tan sorprenent és que la selecció natural únicament pot actuar sobre el cervell en la mesura que l'activitat cerebral es tradueix en comportament. L'èxit o el fracàs evolutiu d'un determinat disseny cerebral es valora per les seues repercussions sobre el comportament dels seus portadors.

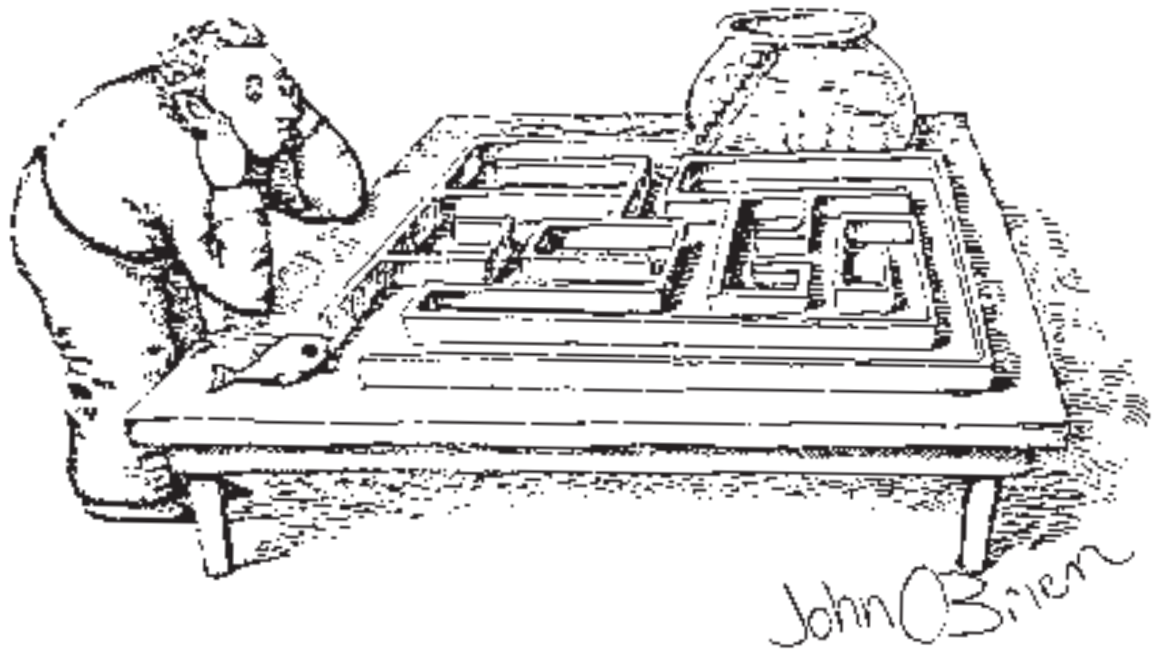
**«LA SELECCIÓ NATURAL
ÚNICAMENT POT ACTUAR
SOBRE EL CERVELL EN LA MESURA
QUE L'ACTIVITAT CEREBRAL
ES TRADUEIX EN COMPORTAMENT.»**

Hi ha moltes maneres d'estudiar les relacions entre cervell i comportament, però una de les més utilitzades consisteix a provocar algun tipus d'alteració al cervell d'un animal i tot seguit estudiar els efectes d'aquesta alteració sobre el seu comportament. L'alteració típicament consisteix en una lesió restringida a la zona del cervell que hom pretén estudiar. Analit-

zant el comportament dels animals lesionats podem, almenys en teoria, arribar a deduir la funció o funcions que la zona danyada del cervell desenvolupava en l'animal intacte. Un altre tipus d'alteracions experimentals afecta el mateix material genètic dels animals: a hores d'ara, les

tècniques d'enginyeria genètica permeten crear animals transgènics amb els quals és possible estudiar els efectes de determinats gens sobre la funció cerebral. Desgraciadament, una mutació esporàdica o una lesió en una zona concreta del cervell sovint desencadenen una cascada d'esdeveniments amb uns efectes sobre el comportament que són difícils de predir. El repte a què s'enfronta l'investigador, tant el qui lesiona el cervell com el qui fa servir animals transgènics, és dissenyar una estratègia adequada per analitzar els efectes d'aquestes alteracions sobre el comportament dels animals.

Els investigadors interessats per aquestes qüestions generalment aborden el problema des de dues perspectives diferents, que alguns denominen l'aproximació "neuropsicològica" i l'aproximació "neuroetològica". L'aproximació neuropsicològica deriva la seua inspiració de la metodologia que tradicionalment s'ha utilitzat als laboratoris de psicologia experimental durant els darrers cinquanta anys. Els qui practiquen aquesta aproximació investiguen l'impacte d'alguna forma de lesió cerebral sobre l'execució d'una tasca de laboratori molt ben delimitada la rellevància de la qual per a l'animal en el món és sovint desconeguda. Per contra, l'aproximació neuroetològica descansa sobre la premissa que el cervell d'un animal ha evolucionat a fi de permetre'l detectar i respondre aquells aspectes de l'ambient que amb major probabilitat poden afectar el seu èxit reproductor. Per tant, els neuroetòlegs estudien el comportament dels animals en el seu ambient natural o en ambients "naturalitzats" que permeten l'expressió de comportaments naturals. A més, els neuroetòlegs estudien els efectes de les lesions cerebrals i d'altres tipus d'alteracions,



Solament si l'investigador posseeix un coneixement profund del comportament natural de l'animal amb què treballa serà capaç de dissenyar experiments etològicament rellevants

no sobre tasques arbitràries de laboratori, sinó precisament sobre aquells comportaments que són rellevants des del punt de vista de la supervivència i la reproducció dels animals.

És indubtable que les dues aproximacions han contribuït al progrés del coneixement sobre les relacions entre cervell i comportament. Tanmateix cada vegada són més nombroses les veus que insisteixen en la necessitat de dissenyar experiments que tinguen en compte el comportament natural dels animals, és a dir, experiments que tinguen *validesa o rellevància etològica*. El laberint aquàtic de Morris, per exemple, és un aparell que es fa servir en l'estudi d'un tipus especial d'aprenentatge que es coneix com aprenentatge espacial. El laberint consisteix en una piscina circular en què els animals han de nadar fins localitzar una plataforma submergida i va ser originalment dissenyat per a experiments amb rates que viuen en zones humides i són bones nadadores. Alguns estudis recents amb el laberint aquàtic, però, han utilitzat

ratolins en lloc de rates. Encara que rates i ratolins són parents propers, normalment ocupen hàbitats molt diferents. Els ratolins excaven caus i viuen en sabanes, praderies o boscos, però no en zones humides. No és per tant sorprenent que els ratolins tinguen moltes més dificultats que les rates a l'hora de negociar el laberint aquàtic.

Les diferències, però, no semblen atribuïbles al fet que els ratolins tinguen menor capacitat d'aprenentatge espacial, sinó al fet que la tasca que ha de resoldre al laboratori no és la més adequada per a ells. Si aspirem a comprendre el funcionament del cervell, és crucial

**«SI ASPIREM A COMPRENDRE
EL FUNCIONAMENT DEL CERVELL,
ÉS CRUCIAL QUE ELS EXPERIMENTS QUE
DISSENYEM TINGUEN EN
COMPTE L'AMBIENT EN QUÈ
EL CERVELL HA EVOLUCIONAT.»**

que els experiments que dissenyem tinguen en compte l'ambient en què el cervell ha evolucionat. Solament si l'investigador posseeix un coneixement profund del comportament natural de l'animal amb què treballa serà capaç de dissenyar experiments etològicament rellevants.



*Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva.
Universitat de València

EL CERVELL FRAGMENTAT I LA CARTOGRAFIA DE LA MENT

Juan Carlos López García*

THE FRAGMENTED BRAIN AND CARTOGRAPHY OF THE MIND. THE HUMAN MIND IS NOT A MONOLITHIC ENTITY. RATHER, IT IS INTEGRATED BY MODULES THAT CAN BE SEPARATED AND ANALYSED INDEPENDENTLY. IN THIS ARTICLE THE AUTHOR DISCUSSES SOME CLASSIC CASE STUDIES WHERE SPECIFIC BRAIN LESIONS LED TO BIZARRE ALTERATIONS IN HOW SOME OF THOSE MODULES FUNCTIONED. STUDYING PATIENTS LIKE THESE WILL HELP US TO IDENTIFY ALL THE ELEMENTS THAT COMPOSE OUR MIND, AS WELL AS TO UNDERSTAND HOW THEY WORK AND DISCOVER HOW THEY INTERACT, MAKING UP WHAT WE PERCEIVE TO BE OUR MIND AS A WHOLE.

El funcionament normal del nostre cervell és un miracle quotidià. En llegir aquestes pàgines, per exemple, recorres al teu sistema nerviós de múltiples maneres i de forma automàtica. Per tal de seguir les paraules i avançar de ratlla en ratlla, el teu cervell dicta el moviment dels ulls de manera perfectament coordinada. Per comprendre el que he escrit, uses el teu coneixement del llenguatge i converteixes els símbols impresos en conceptes intel·ligibles. Si demà recordes alguna cosa del que has llegit, serà perquè el teu cervell ho ha arxivat en la memòria fins que necessites evocar-lo. Com pot fer tot això el teu encèfal sense esforç i de manera simultània? La resposta està en el fet que la funció cerebral no és un tot indivisible sinó que està organitzada en mòduls independents que actuen de manera tan coordinada que no ens adonem de la seua autonomia. És a dir, el cervell no funciona en sèrie dedicant-se a una sola tasca abans de passar a la següent, sinó que treballa en paral·lel i se n'encarrega alhora de moltes.

Un corollari d'aquesta organització modular és la necessitat de tenir parcel·les dins del nostre cervell que es dediquen a cadascuna de les funcions que aquest és capaç de realitzar: necessitem una àrea encarregada de coordinar el moviment dels ulls, una àrea responsable de comprendre el llenguatge, una àrea dedicada a emmagatzemar els nostres records,

etc. L'evidència experimental ens ha ensenyat que aquestes i moltes parcel·les més realment existeixen de tal manera que, si posara un cervell humà en les teues mans i hi traçarem les diferents divisions que coneixem, n'obtindríem alguna cosa semblant a un mapamundi: regions amb forma de països delimitades per fronteres tan precises com rius i fins i tot alguns mars d'ignorància encara sense explorar.

Per bé que pot semblar òbvia, la idea que el sistema nerviós no és una unitat indivisible sinó que es compon de regions especialitzades no ha estat sempre

acceptada amb entusiasme. Aquest concepte va ser ridiculitzat durant molts anys mentre que, alhora, la possibilitat que el cervell secretara el pensament de la mateixa manera que el fetge secreta la bilis era presa molt seriosament en certs cercles científics. Va ser tan sols a finals del segle XIX quan l'estudi de pacients amb lesions cerebrals va permetre

relacionar per primera vegada l'absència d'una regió específica de l'encèfal amb una deficiència concreta en el comportament de l'individu, amb què es va donar un tomb radical a l'estudi de la funció nerviosa.

Imagina que no saps com sonen els instruments d'una orquestra. Quan escoltes una simfonia, els sents tots junts però no saps com sonen per separat els violins, el fagot o la tuba, i això t'impedeix de determinar-ne el paper dins del conjunt. No obstant això, si

**«EL CERVELL NO FUNCIONA
EN SÈRIE DEDICANT-SE
A UNA SOLA TASCA ABANS DE
PASSAR A LA SEGÜENT, SINÓ QUE
TREBALLA EN PARAL·LEL
I SE N'ENCARREGA
ALHORA DE MOLTES.»**

escoltares novament la simfonia sense la participació dels violins i després sense el fagot o sense la tuba, podries formar-te una idea bastant clara sobre el so de cada instrument i la seua contribució al resultat final. De manera anàloga, una de les estratègies per entendre la simfonia que interpreta el nostre cervell ha estat observar com canvia la conducta de l'individu quan una regió delimitada del seu sistema nerviós deixa de funcionar. Encara que parega que aquest mètode no és el més eficient, el seu ús ha estat molt profitós i moltes de les troballes obtingudes són els fonaments sobre els quals es basa el nostre coneixement actual del cervell. Per il·lustrar aquest punt, he triat tres casos clínics llegendaris que revelen clarament el poder d'aquesta mena d'anàlisi i el que un cervell fragmentat ens pot ensenyar sobre l'arquitectura de la nostra ment.

En primer lloc, el cas de Tan, pacient que no podia articular cap paraula llevat de la síl·laba "tan", raó per

la qual és conegut amb aquest nom. Paul Broca, un dels fundadors de la neurologia moderna, estudià el cervell d'aquest pacient i va observar que estava danyat en una àrea precisa de la seua banda esquerra, regió que va denominar àrea del llenguatge. A més de

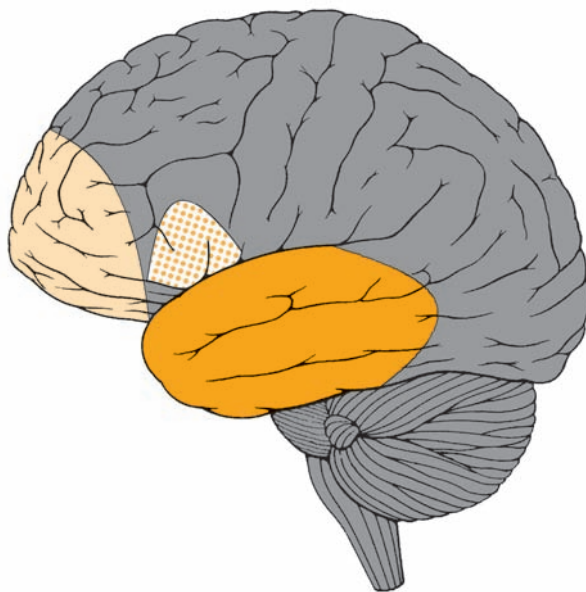
la rellevància per a la nostra comprensió de la parla, Tan permeté definir la primera parcel·la sobre la superfície del cervell i va obrir la porta per al descobriment subsegüent de totes les altres.

En segon lloc, Phineas Gage, el cas més conegut en els annals de la neurologia. Un accident de feina causà que una barra d'acer

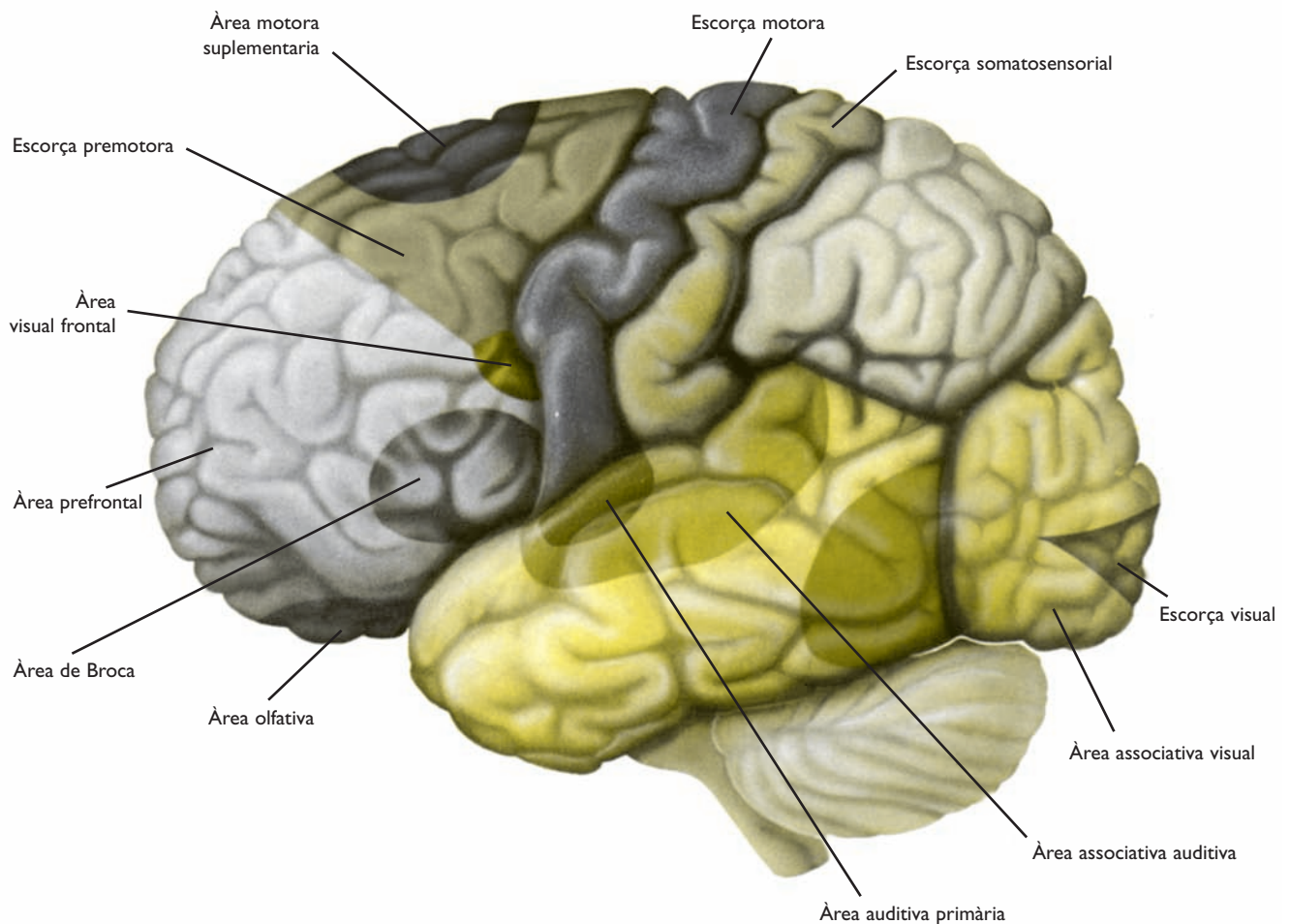
travessara el crani d'aquest individu i li destruïra la part superior del cervell. Miraculosament, Gage no va morir, però va desenvolupar una sèrie de problemes que van afectar seriosament la seua vida social: fixació profunda per determinats objectes, agressivitat i llenguatge obscè, continus canvis de plans, tracte pueril i capriciosos. En paraules de John Harlow, el seu metge, "el balanç entre les seues facultats intel·lectuals i les seues tendències animals sembla que s'haja destruït." Així, durant algun temps es va pensar que la regió anterior del cervell funcionava com a fre als impulsos animals, idea que va marcar el naixement de la neurocirurgia moderna perquè va conduir a fer operacions d'aquesta part de l'encèfal a fi de corregir canvis similars de caràcter presents en alguns pacients. Tanmateix, el principal llegat del cas de Gage ha estat mostrar-nos que el cervell posseeix sistemes responsables de funcions tan difícils de definir com ara la mateixa conducta social. Gage és un excel·lent exemple que fins i tot els processos mentals més complexos poden ser fraccionats en elements més simples, i que mostren el camí per a la seua comprensió futura.

Per últim HM, l'home incapaç de guardar nous records. Tractant de guarir una epilèpsia que patia, els seus metges li extirparen la regió inferior i lateral del cervell, el lòbul temporal. Com a resultat, les convulsions de HM desaparegueren per complet però la memòria va patir un daltabaix irreversible: el pacient oblidava els fets de la vida diària tan prompte com s'esdevenien. No sabia l'any en què vivia i no podia recordar les persones que l'atenien quotidianament en l'hospital. HM encara viu i s'ha mantingut immutuable durant mig segle, incapaç de reconèixer-se en una

**«LES HISTÒRIES DE TAN,
DE GAGE I DE HM ENS HAN REVELAT
QUE LA MENT NO ÉS UNA ENTITAT
MONOLÍTICA I INSONDABLE,
SINÓ QUE ES COMPON DE PARTS
QUE PODEN SER SEPARADES
I ANALITZADES INDIVIDUALMENT.»**



Visió lateral del cervell humà, on estan dibuixades les regions danyades als cervells de Tan (àrea de Broca; amb punts), de Phineas Gage (lòbul frontal; magenta clar) y de HM (lòbul temporal; magenta). Els ulls de la persona se situarien a l'esquerra de l'esquema.



Mapa de l'escorça cerebral humana mostrant algunes de les regions de les quals es coneix la funció.

fotografia ara que ha envellit. Tanmateix, la investigadora Brenda Milner va descobrir que no tota la memòria de HM havia estat afectada, sinó que la lesió tan sols li havia danyat la memòria sobre fets concrets (el saber què) i no la memòria per adquirir noves habilitats (el saber com). D'aquesta manera, HM ens ha ensenyat que la memòria no és indivisible, sinó que és possible fraccionar-la en dos tipus almenys i, sobretot, que no cal recórrer a subdivisions artificials dels nostres processos mentals si descobrim el fonament biològic que hi subjau.

Quan llegesc la història de pacients com aquests, em quede de vegades amb la impressió que solament són simples anècdotes, temes perfectes de conversa per a una xarrada de sobretaula sense més punt que estimular la nostra curiositat o meravellar-nos de la nostra ignorància. Com podem transcendir aquest nivell i aprendre alguna cosa significativa d'aquestes persones? Al meu parer, la rellevància d'aquests i

d'altres casos similars és el que ens diuen sobre l'organització de la ment humana. Encara existeixen científics que sostenen que els processos mentals no es poden abordar experimentalment sinó que el seu estudi és una qüestió purament filosòfica. Tanmateix, les històries de Tan, de Gage i de HM ens han revelat que la ment no és una entitat monolítica i insondable, sinó que es compon de parts que poden ser separades i analitzades individualment. Aquests i altres pacients ens han ensenyat que la ment posseeix una estructura modular i ens comencen a mostrar quins són aquests mòduls, com funciona cadascun i com interaccionen i donen lloc a la unitat que percebem com la nostra vida mental. Tan, Gage i HM han estat el terreny sobre el qual hem començat a traçar la cartografia de la ment humana, un traçat del qual tan sols tenim el primer esbós.



*Institut Cajal del CSIC

INTENTANT ENTENDRE MILLOR L'ESCORÇA CEREBRAL HUMANA

José María Tormos i Álvaro Pascual-Leone*

AN ATTEMPT TO GAIN A BETTER UNDERSTANDING OF THE CEREBRAL CORTEX. CURRENTLY WE ARE FACED WITH THE CHALLENGE OF OPTIMISING ON OUR CAPACITY TO INTERACT WITH THE HUMAN BRAIN. NON-INVASIVE, EXPERIMENTAL TECHNIQUES ARE NOW AVAILABLE WHICH ALLOW US TO ESTABLISH CAUSAL RELATIONSHIPS BETWEEN BRAIN ACTIVITY AND SPECIFIC BEHAVIOUR. WHAT IS MORE, THEY ENABLE US TO MODERATE AND MODIFY THE BEHAVIOUR OF A HUMAN SUBJECT BY STIMULATING THE CEREBRAL CORTEX. THE EASE AND AVAILABILITY OF THESE TECHNIQUES MAKE IT NECESSARY TO DEVELOP A CONCEPTUAL STRUCTURE AND ETHICAL CODE TO GUIDE SCIENTIFIC WORK IN THIS AREA.

Dedicat a la memòria de la professora María Dolores Catalá

L'observació ha omplert l'existència humana d'incertesa, i l'ha portada a plantejar-se quins són els principis bàsics subjacents als fenòmens observats. La curiositat pels mecanismes íntims és la força que empeny l'avanç del coneixement i el desenvolupament de la humanitat. Així, l'estudi dels fenòmens elementals de la natura, per exemple el cicle de l'aigua, les estacions, o el comportament animal, precedeixen l'aparició de l'agricultura o la ramaderia. Tanmateix, l'home persegueix el coneixement per la necessitat evolutiva de millorar la seua adaptació al medi. El coneixement adquirit no sols permet canviar el medi sinó que en ell mateix inclou un canvi al cervell humà. Aquesta plasticitat cerebral per la qual el nostre cervell canvia amb cada experiència i cada nova sapiència és propietat intrínseca del sistema nerviós. És en aquest sentit que la recerca del coneixement defineix, ontogenèticament i filogenèticament, la condició humana.

Els propers avenços en neurociència susciten un doble comentari. L'immens desenvolupament tecnològic ha fet possible posar a l'abast de les neurociències un vast *armamentarium* de poderoses tècniques experimentals. Som capaços d'explorar l'activitat del cervell pensant i de dissecar-ne els mecanismes subjacents fins detalls insospitables fins fa pocs anys. Podem fins i tot, amb experiments neurofisiològics ben controlats, començar a preguntar quines

són les bases cerebrals de la consciència, la sapiència i la creença religiosa. Tanmateix, d'altra banda, aquesta riquesa i facilitat de tècniques posa a prova la capacitat dels investigadors de trenar resultats i observacions a una estructura racionalista. Sols es troba allò que explícitament es cerca, sols es descobreix allò que es coneix. No és prou ser un bon tècnic experimental, cal generar, potser ara més que mai, donada la facilitat i accessibilitat de poderoses tècniques d'estudi, una estructura conceptual que mene la tasca científica.

Al març de 1863, Pierre Paul Broca postulà la dominància de l'hemisferi esquerre pel llenguatge, i la important diferenciació funcional entre una alteració de l'articulació del llenguatge, "disàrtria" o "afèmia" (*a*= 'absència' i *pheme* = 'veu') i "amnèsia verbal" o incapacitat o pèrdua de la memòria per a les paraules que avui anomenem "afàsia". Broca basà la seua argumentació en els fenòmens observats al seu malalt "Tan". Tan va patir una alteració funcional del llenguatge. Des d'aleshores Tan era incapaç de pronunciar res més que expressions monosíl·labes, "tan, tan,

tan...", d'ací el seu nom. Què dugué aquest cirurgià francès a preguntar-se per la localització de la lesió del seu malalt Tan?

Serendípia fou que Tan arribara a la cura de Broca i no d'un altre cirurgià. Però és el coneixement previ de Broca el que va permetre aprofundir en els mecanismes fisiopatològics que ocasionaren la pèrdua de la capacitat del llenguatge de Tan. Broca era antropòleg a

«LA RECERCA DEL CONEIXEMENT
DEFINEIX, ONTOGENÈTICAMENT
I FILOGENÈTICAMENT
LA CONDICIÓN HUMANA.»

més de cirurgia i sens dubte coneixia bé les inquietuds de científics i pensadors que durant segles havien estudiat la possible existència d'una localització cerebral dels processos mentals.

Hipòcrates, 400 anys aC, i Galè, 200 anys aC, consideraven que el cervell participava no sols en la percepció de les sensacions, sinó que a més a més era també la seu de la intel·ligència i que acollia a la tova consistència de la molla de l'encèfal l'empremta de les experiències i la memòria. Als segles XVI i XVII, Renè Descartes localitzà la conducta animal al "cervell" i proposà una comunicació entre el cos i la "ment" extracorpòria i divina mitjançant la glàndula pineal. Tanmateix, en realitat, fins al segle XIX, la localització de les funcions cognitives en el cervell no és sinó teoria. El desig de saber genera la tècnica experimental. Quan es formulen preguntes, s'inventa la manera de poder contestar-les. Així surt l'estudi de les lesions fortuïtes i la seua repercussió conductual. Així és possible l'impacte de Tan i de Broca en la neurociència. Les tècniques citohistològiques aportaren noves perspectives i remarcaren la importància funcional de les connexions cerebrals. Els treballs de Theodore Meynert (1833-1892) permeteren a Carl Wernicke, l'any 1876, predir l'aparició de problemes cognitius en virtut de l'alteració dels eixos de comunicació entre els distints centres cerebrals. No sols es poden perdre facultats cognitives perquè es lesiona el centre cerebral d'aquesta facultat, sinó també per culpa de la lesió de les seues connexions. Però, per què dependre de l'atzar de la lesió cerebral fortuïta per a estudiar la representació de les capacitats cognitives al cervell?

Jean-Marie-P. Flourens elabora el mètode d'ablació experimental en animals. En intervencions quirúrgiques controlades, Flourens va prendre el paper de la serendípija natural i estudià sistemàticament les conseqüències de lesions de distints parts de l'encèfal sobre el comportament. Per exemple, Flourens determinà el paper del cerebel en la coordinació dels moviments i de l'escorça cerebral en la percepció i la sensació. La necessitat d'optimitzar les condicions d'innocuitat i reproductibilitat dels estudis portà Gustav Fritsch i Eduard Hitzig l'any 1870 al desenvolupament de l'estimulació cortical directa en animals. En lloc de lesionar el cervell, Fritsch i Hitzig proposaren aplicar un corrent elèctric a un punt del cervell per activar-lo i estudiar així el paper d'aquesta estructura cerebral en el com-

portament. Pocs anys després, David Ferrier combinà l'estimulació cortical directa amb l'ablació experimental i així va fer evident la relació causal entre estructura, activació i funció.

Però, com estudiar funcions cognitives superiors humanes mitjançant models animals? El 1950, Wilder G. Penfield, en la seua obra *The cerebral cortex of man* ("L'escorça cerebral de l'ésser humà"), descriu l'estimulació cortical directa en humans. Penfield estudià malalts durant intervencions neuroquirúrgiques. Amb el malalt despert, Penfield va aplicar corrents elèctrics a distints parts del cervell, tal i com havien fet abans Fritsch, Hitzig i Ferrier en animals. En humans, Penfield podia observar el comportament evocat per estimulació, però a més podia preguntar "què nota vostè?". Tanmateix, la tècnica de Penfield continuava essent massa invasiva com per ser aplicable a subjectes sans. Com saber què els resultats de Penfield reflectien l'organització del cervell humà i no les conseqüències de la lesió cerebral o la malaltia que dugué el subjecte a la intervenció neuroquirúrgica?

La recerca de mètodes experimentals reproduïbles no invasius ja va motivar al segle passat Franz J. Gall en el desenvolupament de la frenologia. Gall argumentà que les capacitats cognitives estaven localitzades en distints parts del cervell i que la variabilitat interindividual generava diferències en la morfologia dels cervells de distintes persones. Aquestes

diferències en morfologia cerebral, pensava Gall, resultaven en diferents formes del crani, protuberàncies i depressions que es generen quan es conforma, durant el desenvolupament fetal, l'os al cervell. Així doncs, pensava Gall, les irregularitats a la superfície del crani permetien l'estudi individualitzat i incruent de les funcions cognitives i els trets de personalitat.

En les últimes dècades, l'evolució de les tècniques de neuroimatge ha permès explorar diferències en l'estructura i la funció del cervell mateix, sense recórrer a les irregularitats del crani. És "la nova frenologia". La tomografia axial computeritzada i sobretot la ressonància nuclear magnètica permeten l'estudi de lesions de subjectes vius i així establir interessants correlacions anatomoclíniques. La tomografia per emissió de positrons, la tomografia per emissió de fotons simples, la ressonància magnètica funcional i la magnetoencefalografia donen informació de l'activació metabòlica i bioelèctrica d'estructures corticals i sub-

**«ACTUALMENT TENIM EINES PER
ESTABLIR UNA RELACIÓ CAUSAL
ENTRE L'ACTIVITAT EN
CERTES PARTS DEL CERVELL I UN
COMPORTAMENT CONCRET. TENIM,
A MÉS, LA CAPACITAT DE MODULAR I
MODIFICAR AIXÍ EL COMPORTAMENT I LA
CONDUCTA D'UN SUBJECTE.»**

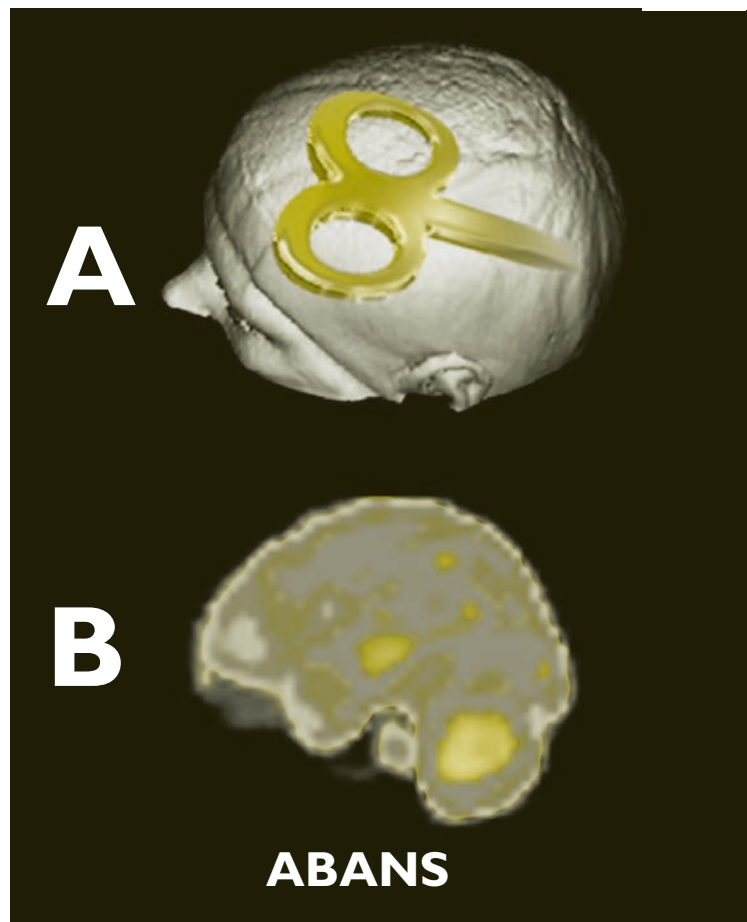
corticals cerebrals, durant l'execució de tasques motrius i no motrius, de forma no invasiva i reproducible. Tanmateix, no són lliures de limitacions, perquè sols mostren la relació temporal de l'activació, associada a un comportament o facultat mental, sense establir necessàriament una relació causal entre l'activació i la conducta observada. Aquestes tècniques ens permeten establir que una certa part del cervell s'activa quan realitzem un acte, pensem un pensament, sentim una sensació. Tanmateix, és possible que aquesta activació cerebral siga un epifenomen o una conseqüència del comportament, no una necessitat prèvia.

Penfield havia demostrat que la variació de la conducta a partir d'una interferència d'una àrea cerebral concreta permet establir una relació de causalitat amb la funció. Així doncs, per què no combinar la neuroimatge amb tècniques d'estimulació cerebral? El 1984 Anthony Barker introduí l'estimulació magnètica transcranial i el 1987, John Cadwell i Alvaro Pascual-Leone, desenvoluparen l'estimulació magnètica transcranial repetitiva. Aquestes tècniques de estimulació obriren la porta a la possibilitat de realitzar estudis d'estimulació de l'escorça cerebral d'éssers humans, sense la necessitat d'exposició quirúrgica directa del cervell.

Aquestes tècniques han estat possibles gràcies al desenvolupament d'equips d'estimulació electromagnètica basats en els principis descoberts per Michael Faraday al 1834. El pas d'un pols de corrent per una bobina de coure genera un camp magnètic variable en el temps. Aquest camp magnètic és capaç d'induir un corrent elèctric secundari al cervell quan la bobina és sostinguda damunt el cap. La focalitat del corrent induït al cervell depèn de la morfologia de la bobina. El desenvolupament de nous materials i formes geomètriques que optimitzen les característiques del camp permet una focalitat, a l'escorça, superior a 1 cm².

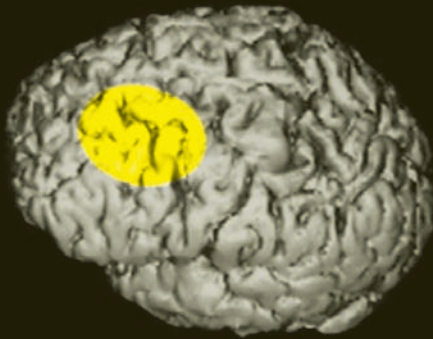
L'estimulació magnètica transcranial permet interferir amb l'activació normal de distintes parts del cervell i així reproduir els resultats obtinguts mitjançant l'ablació experimental i l'estimulació cortical directa amb l'obvi avantatge de constituir un mètode no dolorós, incruent, aplicable a subjectes sans de forma repetible, a més de l'absoluta i instantània reversibilitat de l'alteració funcional. Aquesta "inducció de lesions virtuals" permet aportar especificitat i informació causal a les observacions realitzades amb tècniques de neuroimatge.

Durant els últims dotze anys hem utilitzat l'estimulació magnètica transcranial repetitiva per reproduir de manera incruenta els experiments de Wada, adreçats a l'estudi de la lateralització hemisfèrica i la localització del llenguatge. Hem establert el paper determinant de l'escorça prefrontal a l'aprenentatge processal així com a la regulació dels estats d'ànim. A més, hem utilitzat

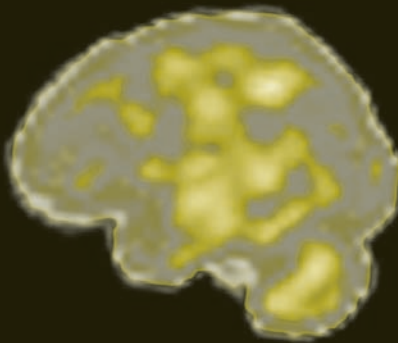


la inducció de lesions virtuals per evidenciar el fenomen de la plasticitat, la capacitat d'una àrea cerebral "d'aprendre" noves funcions per a promoure la recuperació després d'una lesió cerebral i adquirir noves habilitats. Així, per exemple, hem demostrat que les parts del cervell que ens permeten moure els dits canvien i "s'engrandeixen" quan els subjectes aprenen a tocar el piano. També hem mostrat que subjectes invidents aprenen a llegir Braille utilitzant per processar la informació tàctil les parts de l'escorça occipital que subjectes vidents utilitzen per processar informació visual. És a dir, als cecs, les parts del cervell que ens permeten veure són reorganitzades per a tenir "més cervell" dedicat a obtenir informació del tacte, els sons i les olors. L'estimulació d'àrees cerebrals pot suposar l'alteració, fins i tot la supressió, de la funció, en el cas d'una modulació negativa. Però, teòricament, també seria possible la modulació positiva de la funció, la interacció amb les estructures cerebrals resultant en una millora d'aspectes comportamentals.

Un espanyol, el professor Rodríguez Delgado, va ser qui suggerí la possibilitat de modular l'activitat cerebral per millorar i, eventualment, guiar el comportament.



A) Il·lustració esquemàtica d'una bobina d'estimulació magnètica transcranial sostinguda damunt del crani (esquerra) i part de l'escorça cerebral que es veuria afectada per l'estimulació.



B) Imatges de tomografia per emissió de fotons mostrant l'activitat (augment del flux sanguini) en l'escorça cerebral abans i després de l'estimulació magnètica. El color més intens representa les parts més actives.

DESPRÉS

Delgado i els seus col·laboradors elaboraren un model experimental que estudiava la resposta emocional d'animals d'experimentació, interferint amb les estructures implicades en la seua aparició. La introducció d'un elèctrode a l'amígdala d'un brau permetia interferir l'estat emocional de por i originava l'anul·lació de la resposta agressiva de l'animal. Si l'amígdala era estimulada al mig de l'investida, el brau s'aturava i apareixia un patró de resposta mancat d'agressivitat.

De manera semblant, l'estimulació magnètica transcranial repetitiva permet la modulació del nivell d'excitabilitat neuronal en subjectes humans de forma no invasiva. Aquesta modulació de l'activitat cerebral ha de realitzar-se de manera acurada i controlada per evitar complicacions. Els efectes, però, són detectables més enllà de la durada de l'estimulació transcranial. Aquest fenomen ha obert la possibilitat d'utilitzar aquesta tècnica per modular els canvis plàstics i afavorir-ne els que resulten interessants per al subjecte i inhibir-ne els que podrien resultar en una disfunció. Així, a la seua tesi doctoral amb el professor Álvaro Pascual-Leone, a València, Francisco Tarazona ha demostrat que l'estimulació magnètica transcranial repetitiva de

les parts motrius de l'escorça cerebral pot accelerar l'aprenentatge de l'execució d'una seqüència completa de moviment dels dits. A més és utilitzada, amb finalitat terapèutica i considerable èxit, en el tractament d'estats d'hipoactivitat cortical localitzada en malalties neuropsiquiàtriques com ara la depressió i la malaltia de Parkinson.

Avui ens trobem davant el repte d'optimitzar la capacitat d'interacció amb el cervell humà. Els experiments que hem realitzat mostren que cada subjecte respon de forma variable a uns determinats paràmetres d'estimulació magnètica. Necessitem aprofundir en els mecanismes que subjauen en aquesta variabilitat de resposta i descobrir com predir i controlar la modulació de l'activitat cerebral en un subjecte concret.

L'observació del comportament humà ens duu a plantejar-nos preguntes sobre el seu fonament. Aquestes preguntes generen mètodes per poder definir les contestacions i formular, al temps, noves preguntes. Actualment tenim eines per establir una relació causal entre l'activitat en certes parts del cervell i un comportament concret. Tenim, a més, la capacitat de modular i modificar així el comportament i la conducta d'un subjecte. La facilitat i accessibilitat d'aquestes poderoses tècniques fa necessari el desenvolupament d'una estructura conceptual i un patró ètic que mene la tasca científica. Potser per aquesta doble conseqüència, s'acusa el sentiment d'admiració vers aquells investigadors que, amb lucidesa pionera, prediren avenços, generaren teories, i van emetre hipòtesis que les dades científiques actuals no fan sinó confirmar. El cas del nostre més il·lustre neurocientífic, en Santiago Ramón i Cajal, mostra la confluència d'aspectes que és necessari adquirir: la constància i la infatigabilitat (més correctament, la resistència a la fatiga), el rigor científic i la minuciositat en les observacions, la curiositat rabiosa, la universalitat de l'esperit i la humilitat de l'estudiós que consulta i pregunta, la dedicació i la determinació al treball i el desig irrevocable de millorar la tècnica experimental i incorporar noves eines. Tots aquests aspectes són requisits essencials per al bon investigador: aprendre a formular preguntes contestables, aprendre tècniques per contestar les preguntes pròpies i les d'altres, formular les pròpies preguntes i emmarcar les contestacions en l'herència dels coneixements rebuts, enfilant teories que permeten formular noves preguntes. María Dolores Catalá nos sols va aconseguir reunir tots aquests requisits, sinó que, a més a més, va dedicar la vida a ensenyar a molts com assolir aquests ideals. ☺

*Institut de Bioenginyeria, Universitat Miguel Hernández, Alacant i Laboratori d'Estimulació Magnètica Transcranial, Departament de Neurologia, Beth Israel Deaconess Medical Center, Universitat de Harvard, Boston (Estats Units).

LA GESTACIÓ D'UNA MENT

Isabel Fariñas*

BRAIN ORGANISATION. THE REMARKABLE ORGANISATION OF THE BRAIN IS SHAPED DURING EMBRYONIC DEVELOPMENT THROUGH A COMPLEX ARRAY OF MOLECULAR PROGRAMS AND CELLULAR INTERACTIONS. AFTER BIRTH, INFORMATION FROM THE OUTSIDE WORLD FINE-TUNES THE WIRING TO GENERATE A FULLY OPERATIONAL SYSTEM.

La comprensió del cervell, quinta essència de la nostra identitat, és un dels problemes que suscita més interès en la investigació biomèdica. L'estudi d'aquest sistema es veu dificultat, però, per la seua extraordinària complexitat. El somni de tot neurobiòleg seria disposar d'un organisme que poguera realitzar operacions aritmètiques, que fóra un virtuos del violoncel i que tinguera tan sols tres neurones. La realitat, tanmateix, és que el nombre de neurones del nostre cervell es calcula en vora cent mil milions, del mateix ordre de magnitud que el nombre d'estels de la Via Làctia, i hi inclou no centenars sinó milers de tipus funcionalment i morfològicament diferents, connectats de manera precisa i constituint complexos xarxes de transmissió d'informació que, sorprenentment, són operatives.

L'elaborada arquitectura del sistema nerviós és el producte final d'instruccions genètiques, interaccions cel·lulars i la interrelació entre el sistema i el món exterior. Precisament, la neurobiologia del desenvolupament es planteja la comprensió de la complexitat del sistema nerviós mitjançant l'estudi de la manera com aquest es construeix. En aquest sentit, encara que els principals canvis que s'esdevenen durant el desenvolupament embrionari del cervell es coneixen des de fa quasi un segle, la majoria dels mecanismes moleculars i cel·lulars subjacents no han començat a elucidar-se fins fa aproximadament dues dècades, dues fascinants dècades. La forma d'abordar el problema de la construcció del sistema nerviós és dividir-la en els distints processos que són susceptibles d'anàlisi experimental: la producció d'un nombre elevat de neurones, la generació de diversitat neuronal, el posicionament

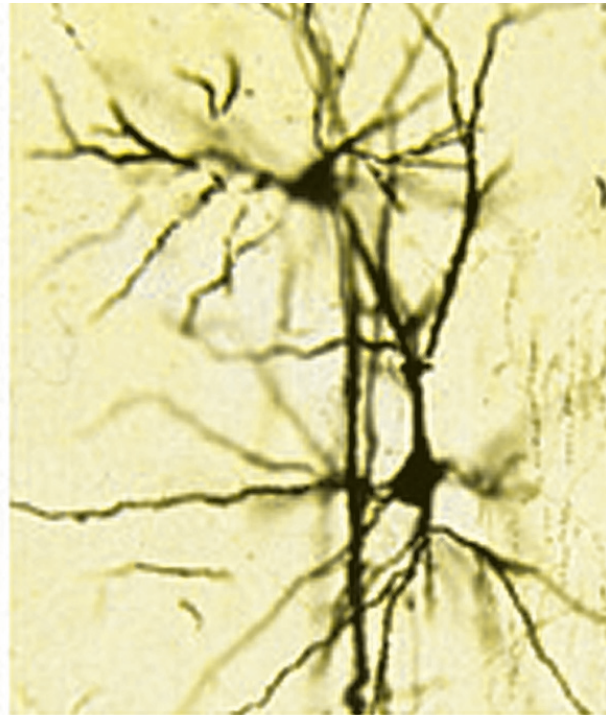
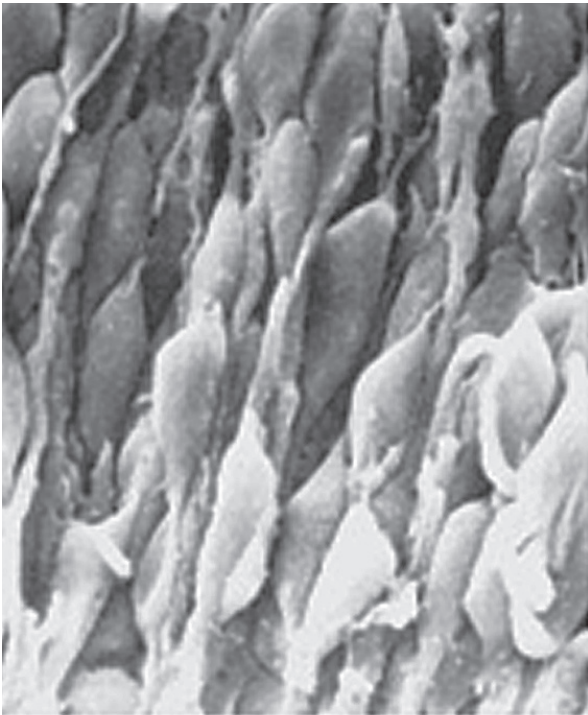
adequat de les neurones generades mitjançant migracions, el creixement dels axons i l'establiment de connexions entre neurones, l'adequació del sistema a les necessitats funcionals. La resolució de cadascun d'aquests problemes comporta una considerable dificultat, però els avenços que s'han produït recentment ens acosten a la comprensió d'algunes de les estratègies bàsiques.

Els milions de neurones que constitueixen el sistema nerviós central d'un vertebrat s'originen a partir d'un tub minúscul de tan sols uns milers de cèl·lules situat en la part dorsal de l'embrió. Les cèl·lules neuroepiteliales que formen la paret d'aquest tub són cèl·lules mare o precursors, que donaran lloc a totes les neurones a més de les cèl·lules glials o cèl·lules de suport. És difícil imaginar-se com a partir d'un petit tub es pot originar tot el nostre sistema nerviós, de manera que no és estrany que, en l'home, arriben a generar-se 250.000 noves neurones per minut en les

primeres fases de creixement del tub neural. Encara no es coneix ben bé quins factors regulen aquesta enorme capacitat proliferativa o la producció de neurones a partir de les cèl·lules precursors, un procés que denominem neurogènesi; però això és, sens dubte, el que ha permès la tremenda expansió del cervell al llarg de l'escala filogenètica. És

interessant destacar que les neurones, una vegada produïdes, no tornen a dividir-se mai més. Per això, diuen, en l'argot neurobiològic, de manera un tant poètica, que les neurones "naixen" en el moment que es generen. D'altra banda, pràcticament totes les neurones amb què vivim durant tota la nostra vida naixen durant el període de desenvolupament embrionari, vist que, en general, les cèl·lules precursors desapareixen

«EL NOMBRE DE NEURONES DEL NOSTRE CERVELL ES CALCULA EN VORA CENT MIL MILIONS, DEL MATEIX ORDRE DE MAGNITUD QUE EL NOMBRE D'ESTELS DE LA VIA LÀCTIA.»



Les cèl·lules neuroepiteliales, aparentment idèntiques (esquerra: fotografia d'una porció de la paret del tub neuronal realitzada amb el microscopi electrònic d'escombratge), donen lloc a una gran varietat de morfolgies neuronals (dreta: neurones tenyides amb la tècnica de Golgi).

al final de l'etapa prenatal. Això implica que al llarg de la vida de l'individu no hi ha guany net de neurones, sinó tan sols pèrdues, que a més s'incrementen amb l'edat o són accelerades per traumatismes o durant el desenvolupament de malalties neurodegeneratives pròpies de la senilitat.

Un dels problemes en què es treballa més activament en neurobiologia del desenvolupament és en la generació de diversitat, és a dir, en com, a partir de la població de cèl·lules neuroepiteliales, d'aparença idèntica, s'obté la varietat de tipus neuronals distints que formen el nostre sistema nerviós. Aquesta qüestió enllaça amb un dels problemes bàsics més interessants de la biologia, és a dir, com a partir d'una única cèl·lula, l'ou fecundat, es construeix un organisme complet, amb la seua miríade de tipus cel·lulars diferents organitzats estructuralment i funcionalment de manera adequada per assegurar la viabilitat i l'èxit evolutiu de l'individu i de l'espècie. Bàsicament, una cèl·lula precursora en qualsevol sistema en desenvolupament es veu enfrontada al dilema de decidir entre produir més cèl·lules filles iguals a si mateixa o donar lloc a una progènie diferent. La manera d'aconseguir diferències entre dues cèl·lules, ja siguin germanes o mare i filla, és mitjançant el que se'n diu expressió gènica diferencial, és a dir, l'activació d'un conjunt específic de gens en una cèl·lula diferent del que s'activa en una altra, de

manera que les proteïnes que són codificades a partir d'aquests gens conferesquen una identitat especial i distintiva a la cèl·lula que els ha activat. El conjunt de gens que una cèl·lula posa en funcionament en un moment determinat sol dependre dels senyals que rep d'unes altres cèl·lules. Al seu torn, aquesta expressió de certs gens dota la cèl·lula d'un nou catàleg de proteïnes, entre les quals es trobaran receptors per a altres tipus de senyals, de manera que la cèl·lula respondrà ara a unes altres influències i modificarà de nou la seua expressió gènica d'acord amb això. El procés és, per tant, dinàmic i coordinat per interaccions cel·lulars. Progressivament, les cèl·lules van adquirint la seua identitat en consonància amb les veïnes. La constatació de la conservació evolutiva dels senyals i dels patrons d'expressió gènica implicats en la generació de diversitat cel·lular ha conduït a importants avenços en aquest camp.

Una vegada es formen nuclis discrets de neurones amb característiques definides, aquests han de connectar-se entre si. Els axons d'un grup de neurones identifiquen la via adequada i creixen al llarg del seu recorregut per seleccionar la diana específica, amb la qual establiran connexions. Gràcies als seus extrems especialitzats, o cons de creixement, que actuen com a "senyors moleculars", els axons reconeixen pistes en l'entorn que els guien cap als seus objectius, els seus terri-

toris diana. Això, que ja ho va intuir Cajal, mancava de base bioquímica fins fa cinc anys tan sols. Avui dia l'avenç en aquesta àrea ha estat espectacular, a partir del descobriment dels tipus de molècules implicades. Netrines, semaforines, efrines són termes que s'han incorporat al nostre vocabulari neurobiològic molt recentment. La identificació d'aquestes molècules, després d'ardus esforços, ens ha ensenyat més detalls del sistema. Algunes difonen i atrauen els axons des de llargues distàncies, altres estan unides al substrat i són guies de curt abast, i també n'hi ha que produeixen repulsió en els axons i eviten que cresquen en certes direccions. Totes juntes, actuant en concert, aconseguen guiar els axons. Sense, aquests deambulen sense rumb fix i els circuits no es formen.

Bon punt s'estableixen les connexions assistim a un dels esdeveniments més sorprenents i cridaners del desenvolupament del sistema nerviós: la mort natural d'un nombre elevadíssim de les neurones inicialment generades, que pot arribar a constituir el 50% de les neurones produïdes en total. Aquesta aparent paradoxa biològica està encara per resoldre, tot i que es considera que la redundància inicial en el nombre de neurones permet una major plasticitat en el procés de formació de les connexions. La forma en què aquest procés es regula és mitjançant la producció, en la zona diana, de quantitats limitades d'unes molècules que promouen la supervivència neuronal i que són denominades factors neurotròfics. Com que es produeixen en quantitats que no són suficients per al manteniment de totes les neurones amb axons que arriben a aquesta zona, solament sobreviuen aquelles neurones que són més actives i eficients en la captació de factors neurotròfics, mentre que la resta degenera, en un veritable procés de selecció natural. Òbviament, aquests factors tenen un paper fonamental en la regulació final del nombre de neurones que posseïm. A més constitueixen una de les àrees més actives d'investigació en neurobiologia perquè se sap que les neurones continuen depenent d'aquests factors per al seu manteniment després del desenvolupament embrionari. Per això s'investiguen aquests factors com a prevenció i tractament de les malalties neurodegeneratives. En el meu grup, al Departament de Parasitologia i Biologia Cel·lular de la Universitat de València, investiguem el paper d'aquests factors durant el desenvolupament embrionari, utilitzant ceps de

ratolins modificats genèticament, i el seu possible ús en el tractament de neuropaties perifèriques, alteracions de les fibres sensorials que es manifesten molt freqüentment en pacients diabètics o després de quimioteràpia.

Tots els aspectes del desenvolupament a què ens hem referit ocorren en absència d'activitat neuronal. Tanmateix, l'organització i funcionament finals del sistema nerviós no solament són deguts als programes moleculars intrínsecs de diversificació cel·lular i estab-

liment de connexions, sinó que el sistema es veu influït i modulats pel flux d'informació que hi arriba des de l'exterior, generalment després del naixement. El sistema inicialment establert durant el desenvolupament embrionari és un sistema relativament groller. Per assolir la precisió de la configuració present en l'adult, resulta imprescindible la funció neural: cal estimular el cervell. Per

**«NO ÉS ESTRANY QUE
L'ESTIMULACIÓ SENSORIAL
DURANT LES PRIMERES ETAPES
DE LA VIDA D'UN NADÓ
SIGA TAN IMPORTANT
PER AL DESENVOLUPAMENT
DEL SEU CERVELL.»**

això, el cervell és "plàstic" durant un temps, que sol coincidir amb les primeres etapes després del naixement, de manera que l'activitat originada per la informació aplegada des del món exterior, i que activa el sistema nerviós, causa la reorganització fina d'alguns dels circuits, a fi que el sistema construït a cegues se sintonitze adequadament amb les necessitats funcionals que ha de cobrir. No és estrany que l'estimulació sensorial durant les primeres etapes de la vida d'un nadó siga tan important per al desenvolupament del seu cervell. Que l'activitat neural regule el desenvolupament final del cervell confereix un avantatge econòmic, des del punt de vista genètic, i dona lloc a un sistema extraordinàriament plàstic i adaptable. La situació alternativa, en la qual cada connexió neural ha d'especificar-se detalladament mitjançant marcadors moleculars, requeriria un elevadíssim nombre de gens per a especificar el sistema.

L'estudi del desenvolupament del sistema nerviós es troba en un moment fascinant. És difícil sostraure's a la velocitat amb què avança el nostre coneixement sobre aquests temes i a les possibilitats que aquest coneixement obre per abordar nous problemes. No sabem si, finalment, entendre com es construeix el nostre cervell ens durà a la comprensió de com funciona, però és segur que ens coneixerem millor a nosaltres mateixos.



*Departament de Parasitologia i Biologia Cel·lular. Universitat de València

PRODUCCIÓ DE NEURONES AL CERVELL ADULT ÉS POSSIBLE LA REGENERACIÓ?

José Manuel García-Verdugo i Daniel Herrera*

NEUROGENESIS IN THE ADULT BRAIN. IS REGENERATION POSSIBLE?. NEUROGENESIS, THE PRODUCTION OF NEW NEURONS, IN THE ADULT MAMMALIAN BRAIN IS NOW A WELL-ACCEPTED PHENOMENON. THE AUTHORS RELATE RECENT FINDINGS BY THEIR GROUP AND OTHERS RELATED TO ADULT NEUROGENESIS. THEY HAVE FOUND THAT THE PRECURSOR OR STEM CELLS, WHICH GIVE RISE TO NEW NEURONS IN THE OLFACTORY BULB, ARE LOCATED IN AN AREA OF THE BRAIN CALLED THE SUBVENTRICULAR ZONE AND CORRESPOND TO A CELL-TYPE NAMED ASTROCYTE. ASTROCYTES FROM THE SUBVENTRICULAR ZONE IN THE ADULT BRAIN CAN ALSO ORIGINATE NEW NEURONS WHEN THE SUBVENTRICULAR ZONE CELLS ARE TRANSPLANTED INTO OTHER AREAS OF THE ADULT BRAIN. FURTHER STUDIES OF THE PRECURSOR CELLS IN THE SUBVENTRICULAR ZONE COULD LEAD TO NEW THERAPEUTIC STRATEGIES AIMED AT TREATING NEUROLOGICAL DISORDERS.

El cervell és l'òrgan en què guardem els nostres records, amb què processem els nostres pensaments i usem la nostra experiència per resoldre nous problemes. És, en definitiva, el centre que conté la nostra sensació d'identitat, de ser nosaltres mateixos, éssers únics, independents, conscients de la nostra pròpia existència. Els mecanismes implicats en aquestes complexes funcions a penes comencen a entendre's, però se sap des de fa temps que aquestes funcions s'assenten al cervell.

L'estudi de la complicada estructura del cervell va donar lloc a un concepte que fins fa pocs anys es va considerar irrevocable: una vegada desenvolupat, el cervell no pot incorporar noves neurones. Les neurones són les cèl·lules del sistema nerviós que, formant connexions entre si, sostenen les funcions cognitives, sensorials, motores, etc. Diversos pensadors i científics van proposar que la incapacitat de generar noves neurones responia a la necessitat de mantenir les memòries i d'alguna manera la identitat mateixa del subjecte. Incorporar-hi noves neurones hauria significat un canvi massa gran en les xarxes neuronals que podria dur a la distorsió de les funcions cerebrals, ben establertes durant el desenvolupament. El desavantat-

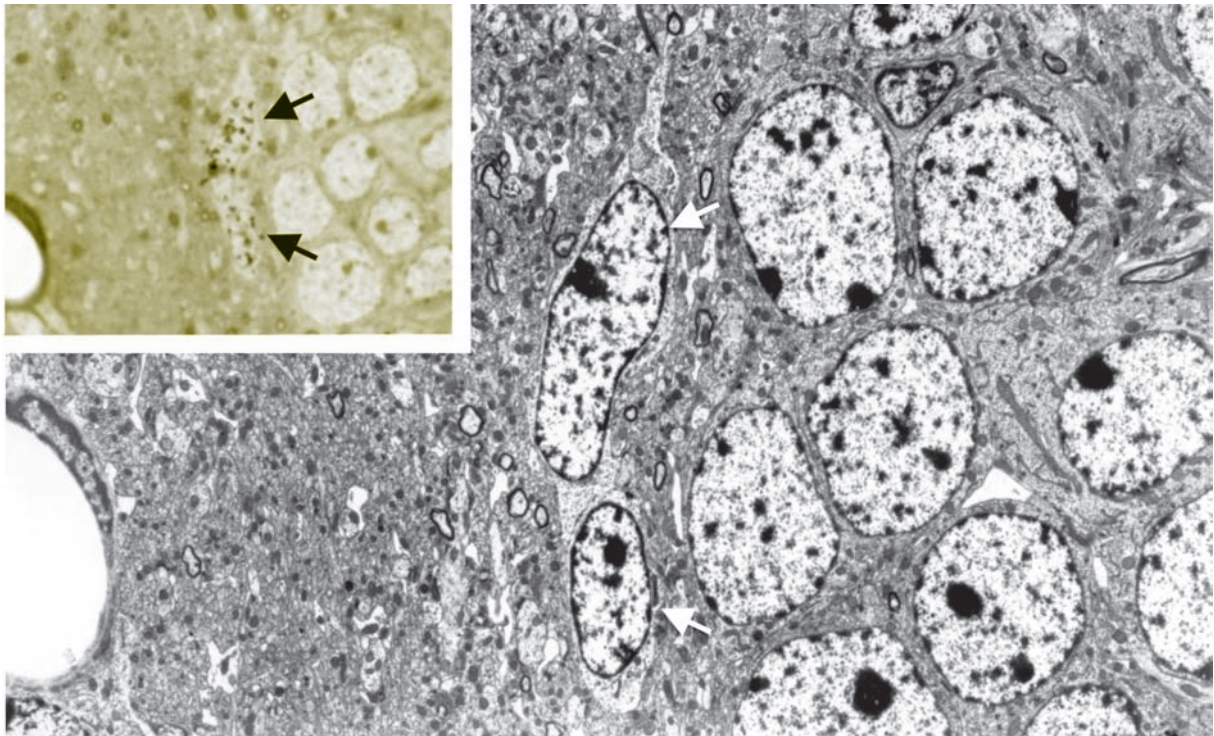
ge d'aquesta condició és que quan en el cervell moren neurones, aquestes no es poden recuperar.

Fa més de trenta anys, Joseph Altman va descobrir que al cervell dels roedors adults es produïen noves neurones i va descriure dues àrees del cervell on semblava esdevenir-se aquest fenomen: els bulbs olfactoris i l'hipocamp. Aquesta darrera regió correspon a una zona del cervell amb importants funcions en l'establiment d'algunes formes de memòria. Tot i la im-

portància d'aquest descobriment, la comunitat científica va rebre els resultats d'Altman amb escepticisme, perquè s'oposaven a la idea tradicional que deia que el cervell dels vertebrats conté ja en el moment del naixement totes les seues neurones i que al llarg de la vida moltes es van perdre de manera irreversible. A més, en aquella època encara no existien

les tècniques que uns anys més tard permetrien confirmar les observacions d'Altman. En els anys 80, Fernando Nottebohm va descobrir la producció de noves neurones (neurogènesi) al cervell de les aus adultes. Aquestes neurones s'incorporaven a un nucli implicat en l'emissió del cant i la seua producció semblava regulada per múltiples factors, com ara hormones sexuals i factors tròfics, que la feien variar en intensi-

**«A LES SARGANTANES
VALENCIANES CORRESPON EL
DUBTÓS HONOR D'HAVER ESTAT ELS
PRIMERS VERTEBRATS SUPERIORS
EN QUÈ ES VA DESCRUIRE
EL FENOMEN DE LA REGENERACIÓ
DE L'ESCORÇA CEREBRAL.»**



Cèl·lules mare (fletxes) de l'hipocamp d'un ratolí adult tal com s'observen amb el microscopi òptic (imatge petita) i electrònic (imatge gran).

tat d'acord amb les estacions de l'any. La neurogènesi del cervell de les aus era un fenomen molt més estès que no el descrit per Altman i afectava moltes regions del cervell d'aquests animals. Aquest descobriment va anar seguit d'altres treballs que van descriure fenòmens de neurogènesi adulta en altres grups de vertebrats, com ara peixos o amfibis. A finals dels anys 80, l'equip liderat per Carlos López, de la Universitat de València, va descobrir que existia neurogènesi en diverses zones del cervell de les sargantanes adultes. L'aspecte més notable d'aquesta observació fou que va obrir les portes per a un descobriment inesperat: la capacitat de regeneració cerebral de les sargantanes adultes. Junta-ment amb uns quants estudiants de la Facultat de Biològiques, Enrique Font i José Manuel García Verdugo van descobrir que les sargantanes eren capaces de regenerar extenses àrees de la seua escorça cerebral que havien estat prèviament lesionades amb un neurotòxic. Com va passar anteriorment amb els descobriments d'Altman, el treball dels investigadors valencians no tingué la repercussió que hom podria esperar,

«ESTEM ENCARA MOLT LLUNY DE PODER REEMPLAÇAR LES NEURONES PERDUDES EN LES LESIONS NEUROLÒGIQUES MITJANÇANT CÈL·LULES DERIVADES DE LA ZONA SUBVENTRICULAR, PERÒ CONTINUEM INVESTIGANT.»

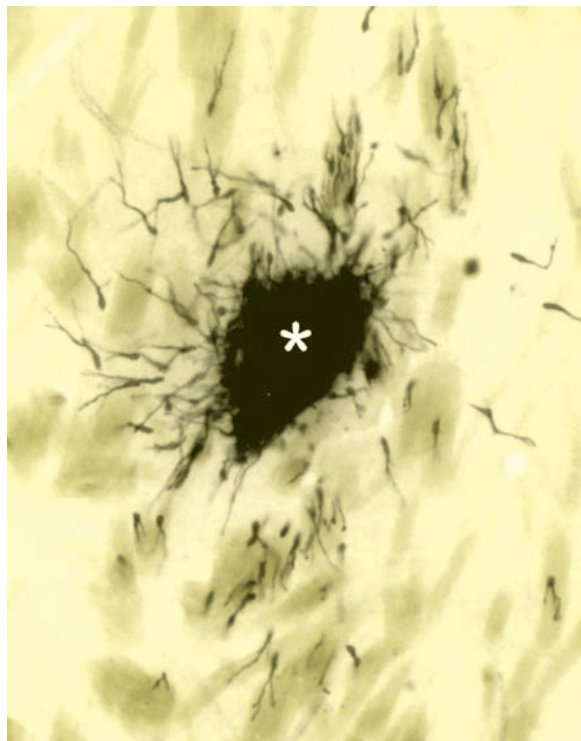
potser perquè molts neurobiòlegs, avesats a treballar amb rates i ratolins, consideren que la distància filogenètica que separa mamífers i rèptils resta rellevància als fenòmens descrits en aquests darrers animals. Això no obstant, a les sargantanes valencianes correspon el dubtós honor d'haver estat els primers vertebrats superiors en què es va descriure el fenomen de la regeneració de l'escorça cerebral. Mentrestant, els pocs treballs que abordaven aquesta qüestió en mamífers reforçaven la idea que la neurogènesi en primats era inexistente i la dels mamífers en general, insignificant.

El 1992 aparegué un treball publicat per un grup canadenc que demostrava que certes zones del cervell mamífer adult *in vitro* són capaces de generar noves neurones. L'aspecte més cridaner del descobriment va ser que la zona que generava noves neurones no era ni el bulb olfatori ni l'hipocamp, sinó una altra estructura relacionada amb el control dels moviments: el cos estriat. Des de la publicació d'aquest treball s'ha descobert que la zona que genera neurones no és en realitat l'estriat, sinó una capa molt prima de cèl·lules íntimament

adherida al cos estriat: la zona subventricular. En la zona subventricular hi ha poblacions cel·lulars que es troben en proliferació contínua i que donen lloc a cèl·lules que es desplacen cap al bulb olfatori, on es transformen en neurones.


L'existència de zones al cervell de mamífers capaces de produir neurones durant tota la vida de l'animal obria una porta a l'esperança de regenerar zones del cervell de pacients humans en què per malaltia o trauma es produeix una pèrdua important de neurones. Aquesta possibilitat ha originat un enorme interès entre els neurocientífics per l'estudi dels mecanismes implicats en la neurogènesi postnatal. La nostra investigació s'ha concentrat en dos aspectes fonamentals d'aquest fenomen: identificar el tipus cel·lular que origina les noves neurones i investigar la possible utilització d'aquestes cèl·lules en el tractament de malalties neurològiques.

El problema de l'origen de les noves neurones no és merament acadèmic, identificar el tipus cel·lular de la zona subventricular capaç de produir neurones pot permetre posar en pràctica estratègies com ara la trasplantació de cèl·lules per reparar lesions cerebrals. Per esbrinar quin tipus cel·lular dóna origen a les neurones utilitzarem diferents tècniques, però les més concloents van ser les dues que descrivim a continuació. D'una part, vam fer servir substàncies que bloquen la divisió cel·lular (antimitòtiques) per eliminar les cèl·lules en proliferació. Al cap d'un cert temps l'únic tipus cel·lular present en la zona subventricular era l'astròcit (un tipus cel·lular diferenciat, abundant en el sistema nerviós, que realitza distintes funcions, entre altres contribuir al funcionament de les neurones). Després d'uns dies sense subministrar el antimitòtic, els diferents tipus cel·lulars de la zona subventricular es regeneraven, incloent-hi les neurones. Aquests resultats suggerien que les cèl·lules que donaven lloc a les noves neurones del cervell adult eren els astròcits. Per comprovar-ho es va subministrar en la zona subventricular d'animals normals un virus que reconeix un receptor de membrana present exclusivament en els astròcits. Aquest virus podia injectar un marcador genètic en els astròcits que es dividien però no en aquells que estaven quiescents. D'aquesta manera, els astròcits que proliferaven transmetien a les cèl·lules filles el material genètic injectat a través del virus. Al cap de dues setmanes es va veure que neurones del bulb olfatori duïen el material genètic injectat en els astròcits. Això demostrava que les noves neurones presents als bulbs provenien dels astròcits de la zona subventricular. El següent pas va ser estudiar el potencial de les cèl·lules de la zona subventricular del cervell adult per generar noves neurones fora del bulb olfacto-



Microfotografia del cervell (estriat) d'un ratolí adult al qual se li han trasplantat cèl·lules embrionàries provinents d'un ratolí transgènic. S'hi observen neurones joves (en color obscur) migrant des de la trasplantació (asterisc).

ri i al cervell lesionat. No s'havia demostrat mai que cèl·lules del cervell adult pogueren generar noves neurones en ser trasplantades. Trasplantàrem la zona subventricular en diferents zones del cervell i transcorregut un temps estudiàrem els llocs trasplantats per comprovar si hi havia noves neurones en llocs on, en animals adults, normalment no se'n generen. L'estudi va demostrar que, encara que de manera molt limitada, es produïen neurons, però la seua morfologia no era la corresponent al lloc de la trasplantació. En altres paraules, les nostres trasplantacions podien produir noves neurones, però aquestes no s'assemblaven a les neurones que les envoltaven.

Estem encara molt lluny de poder reemplaçar les neurones perdudes en les lesions neurològiques mitjançant cèl·lules derivades de la zona subventricular, però continuem investigant la manera d'incrementar el potencial d'aquestes cèl·lules per dividir-se i desplaçar-se pel parènquima nerviós i d'aconseguir que es diferenciïn en els tipus neuronals necessaris per reparar les àrees lesionades. 

*José Manuel García-Verdugo. Departament de Parasitologia i Biologia Cel·lular. Universitat de València.

Daniel Herrera. Department of Psychiatric Cornell Medical Center. New York.

CERVELL I HORMONES: UN CAMÍ DE DUES DIRECCIONS

Alicia Salvador*

BRAIN AND HORMONES: A TWO WAY PATH. HORMONES PLAY A VERY IMPORTANT ROLE IN CONTROLLING A NUMBER OF PSYCHOLOGICAL AND COGNITIVE PROCESSES. HOWEVER, THE NEUROENDOCRINE RESPONSE IS MODIFIED BY EXPERIENCE. THIS IS THE BASIC PRINCIPLE WHICH POINTS TO THE BIDIRECTIONAL NATURE OF THE HORMONE-BEHAVIOUR RELATIONSHIP.

Les hormones van ser “batejades” i definides com a tals a principis de segle, tot i que molts dels efectes a què el seu excés o deficiència donen lloc s’havien constatat molt abans. La neuroendocrinologia es va configurar com a tal a mitjan segle, després de forjar-se en una sèrie d’investigacions i troballes importants en les dècades precedents. Tanmateix, la importància de les hormones per al comportament social, agressiu i sexual havia estat experimentalment demostrada per Berthold anteriorment, l’any 1849.

Des de llavors s’ha posat de manifest el paper de les hormones en nombrosos processos psicològics i comportamentals, i s’han produït una sèrie d’avenços importants al llarg del segle que està a punt d’acabar, dins i fora del context del coneixement neurocientífic. El desenvolupament i l’acumulació de coneixements científics s’ha produït en nombrosos camps, entre els quals es troben també l’endocrinologia conductual i/o psicoendocrinologia.

Paral·lelament al reconeixement de la importància

de l’acció hormonal, s’ha produït el reconeixement de la seua complexitat d’acció. Els models senzills basats en la recerca de l’hormona “controladora” d’una conducta o emoció específica (per exemple, la testosterona causa la conducta agressiva) han estat superats. Les hormones, com altres missatgers químics i altres entitats biològiques, no “causen” la conducta. Aquesta és, en darrer terme, un mecanisme més, que es posa en marxa per aconseguir la resposta “adaptativa” a la demanda de l’entorn, com assenyala Kandel. Aquesta resposta comportamental és deguda a l’activació dels circuits neuroendocrins d’un individu, que ha nascut amb una determinada herència i ha tingut una experiència específica. Aquesta experiència ha modificat els seus mecanismes neuroendocrins. És a dir, la resposta de les hormones ha estat modificada per l’experiència. Aquest és el principi bàsic que subjau en el reconeixement de la bidireccionalitat de la relació hormones-conducta.

No tots donem la mateixa resposta a estímuls idèn-




tics, ni tan sols cadascun de nosaltres reacciona d'igual manera al mateix estímul presentat en diverses ocasions. La resposta neuroendocrina a l'estrès ha estat un tema central en la investigació psicobiològica, especialment psicoendocrinològica, durant tot el segle, sota la influència de figures com ara Cannon i Selye. Però en els darrers cinquanta anys, probablement ha estat Mason qui ha donat el tomb més important a aquest camp d'investigació. Mason es va oposar a la inespecificitat de la resposta a l'estrès formulada per Selye quan va defensar que no responen igual a tots els estímuls, un fet que la investigació de les dues últimes dècades ha anat demostrant. Mason també va considerar que els factors psicològics representen un paper essencial en la resposta neuroendocrina als agents d'estrès o estressors. Això coincideix amb les formulacions de Lazarus i Folkman sobre l'estrès i destaca el paper de la valoració cognitiva, primària i secundària, de la situació per a desencadenar la resposta d'estrès correspondent. Resposta que usualment s'ha estudiat a distints nivells: fisiològic (especialment endocrí), psicològic (resposta emocional i d'ansietat), i comportamental.

La resposta als estressors aguts, esporàdics, és clarament adaptativa, i en aquest sentit, se n'ha ressaltat el valor com a agent de l'evolució. Recentment, s'ha destacat també que l'exposició intermitent a estressors aguts "endureix" l'individu i el posa en millors condicions davant dels futurs estressors, sempre, és clar, que se n'haja eixit favorablement. Tanmateix, si l'exposició és crònica, les conseqüències de les respostes comencen a ser perjudicials. Tradicionalment s'ha relacionat l'activació vegetativa, essencialment simpàtica, característica de la resposta d'estrès, amb diverses malalties cardiovasculars. En els darrers anys, el paper dels glucocorticoides ha estat molt estudiat en relació amb la deterioració de determinades estructures neurals, com ara l'hipocamp, tal com ha descrit Sapolsky. De fet, s'ha pogut comprovar l'existència d'efectes nocius tant de caràcter reversible com irreversible, incloent-hi la mort neuronal, en l'essentada estructura, com ha quedat demostrat per McEwen i el seu equip. Un altre aspecte important és el relatiu a les interconnexions entre el sistema nerviós, el sistema endocrí i el sistema immune, que poden explicar les relacions llargament hipotetitzades entre l'exposició a determinades situacions i estats de

caràcter estressant amb estadis d'immunosupressió, càncer i malalties autoimmunes.

Dèiem que no tots responem igual al mateix estressor, dit d'una altra manera, l'estímul que pot arribar a esdevenir un estressor per a una persona no ho és per a una altra. En la literatura sobre estrès se cita sovint la sentència: "El que és verí per a un, és plaer per a un altre". Les diferències individuals estan en la base de la conducta, de les emocions, de les cognicions... i això s'estén també a la nostra fisiologia. Diu Ursin (1998) que és necessari tenir present la "P" de psicologia en la denominació de la psiconeuroendocrinologia de l'estrès per arribar a comprendre els principis de la variació de les diferències individuals. Aquesta "P" s'ha desenvolupat de manera important per a destacar la importància, per exemple, dels "filtres cognitius" que cadascun de nosaltres imposa a la informació que li arriba.

En la investigació que hem fet sobre l'estrès competitiu hem pogut comprovar que la valoració cognitiva del resultat que fa el subjecte té major importància que no el valor objectiu del dit resultat per a la seua resposta endocrina. Tant en competicions estudiades en laboratori com en altres realitzades "en camp", en situacions reals en què els esportistes, en aquest cas, es jugaven un campionat, hem pogut comprovar que l'aspecte més relacionat amb la resposta de la testosterona a la mateixa competició era com l'individu "veia" la situació i com atribuïa el resultat que hi havia obtingut. Hem de tenir present que aquesta hormona s'utilitza, a pesar dels diferents controls, com un agent de dopatge per elevar, entre altres fins, la competitivitat i l'agressivitat, característiques sembla que "necessàries" de l'àmbit esportiu. En canvi, segons les nostres dades, la resposta del cortisol més aviat està relacionada amb el control que l'individu creu posseir de la situació, fet que confirma els resultats de la literatura sobre aquesta hormona. En tots dos casos, com vivim una situació sembla un factor essencial per comprendre el nostre padró de resposta neuroendocrina, i com arribem a la dita "vivència" depèn de la nostra experiència prèvia en aquest o en un altre tipus de situacions. Aquests patrons de resposta, en cas d'esdevenir crònics, poden provocar determinades alteracions funcionals i fins i tot estructurals de diferents sistemes orgànics. 

**«LES DIFERÈNCIES INDIVIDUALS
ESTAN EN LA BASE DE LA
CONDUCTA, DE LES EMOCIONS,
DE LES COGNICIONS...
I AIXÒ S'ESTÉN TAMBÉ A LA
NOSTRA FISIOLOGIA.»**

caràcter estressant amb estadis d'immunosupressió, càncer i malalties autoimmunes.

*Àrea de Psicobiologia. Universitat de València

TRASTORNOS DEL CERVELL I LA MENT AMB BASE GENÈTICA

M. Dolores Moltó i Carmen Nájera*

A GENETIC BASIS FOR BRAIN DISEASE AND MENTAL ILLNESS. IN THE ARTICLE THE AUTHOR DISCUSSES MENTAL DISEASES OF GENETIC ORIGIN, POINTING OUT THAT A GREAT MANY GENES ARE INVOLVED IN BRAIN DEVELOPMENT AND BEHAVIOUR, AND THEREFORE BRAIN DISEASES BECOME VERY COMPLEX. ALTHOUGH SOME EXOGENOUS AGENTS CAN CAUSE MENTAL RETARDATION, IN MOST CASES GENETIC FACTORS ARE RESPONSIBLE. SOMETIMES THE DISEASE IS THE RESULT OF AN IMPROPER FUNCTIONING OF A SINGLE GENE, OR BY ANOMALIES IN THE HUMAN CHROMOSOMAL COMPLEMENT. IN MULTIFACTORIAL DISEASES, ENVIRONMENTAL RISK FACTORS ARE ALSO INVOLVED.

El cervell és un òrgan tan complex que existeixen nombrosos gens implicats en el seu desenvolupament i funcionament. Açò fa que la patologia cerebral siga extremadament variada i complexa. Encara que alguns agents exògens són capaços de produir retard mental, com ara els agents productors de la meningitis o l'encefalitis, la majoria de les malalties mentals són degudes a causes genètiques.

Les malalties genètiques, i entre elles les que afecten el cervell i la ment, s'han anat classificant en tres tipus: monogèniques o mendelianes, cromosòmiques i multifactorials. Simplificant direm que en el primer cas el funcionament incorrecte d'un sol gen és el responsable de la patologia; en el segon, s'atribueix a una alteració del complement cromosòmic la causa de la malaltia; mentre que en les malalties multifactorials s'estudia la possibilitat que hi participen tant un cert nombre de factors hereditaris com ambientals.

Els errors congènits del metabolisme, de transmissió generalment recessiva, són un clar exemple de malalties monogèniques. Un dels exemples més característics és la deficiència en l'enzim fenilalanina hidroxilasa en la fenilcetonúria, desordre molt freqüent al nord d'Europa, que origina al cervell concentracions incrementades de fenilalanina i altres metabòlits tòxics. El desenvolupament físic no està seriosament afectat pel desordre metabòlic, però sí el

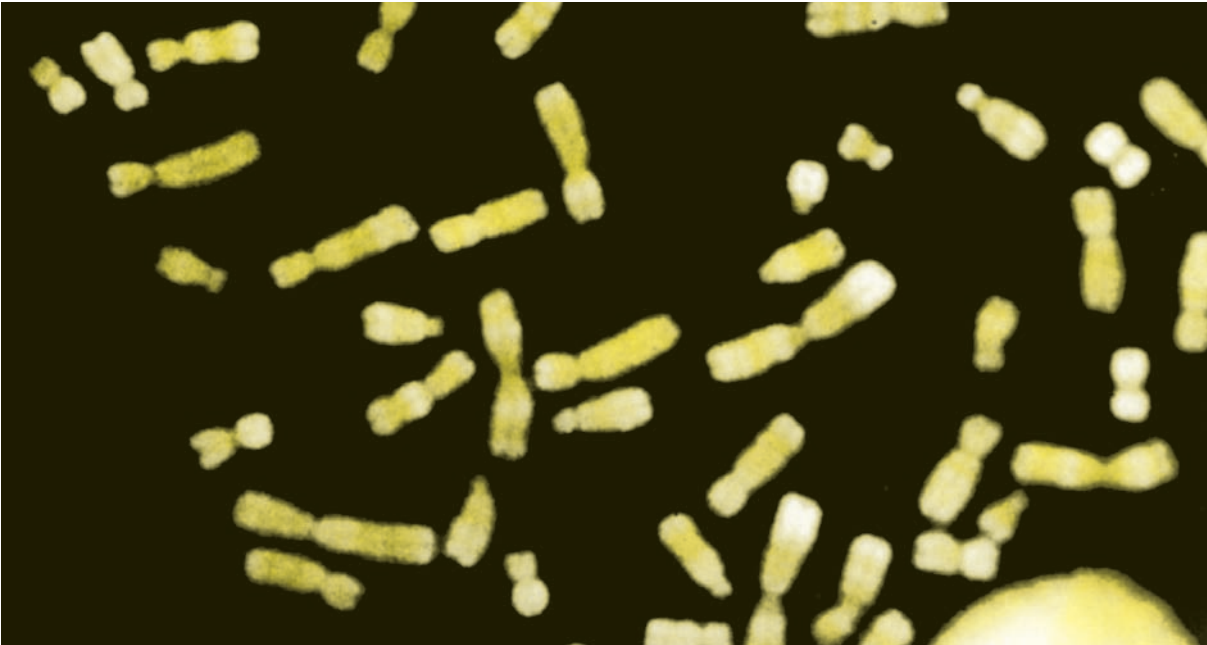
mental amb coeficients intel·lectuals en el rang de la idiotesa. La restricció en la dieta de l'aminoàcid fenilalanina des dels primers dies fins a finalitzar el període de formació del cervell permet aconseguir nivells d'intel·ligència normals, i també evita, durant l'embaràs, la hiperfenilalanèmia i per tant el retard mental en els fills de dones afectades per fenilcetonúria.

Les variants estructurals i sobretot numèriques dels cromosomes originen síndromes físiques diferents però acompanyades sempre de deficiències mentals. La síndrome de Down o trisomia del cromosoma 21 és la més coneguda per la seua freqüència i compatibilitat amb la vida. La seua incidència és la

mateixa en els diferents grups ètnics o socioeconòmics i encara que es calculava al voltant d'1/670 casos en la majoria de poblacions, en l'actualitat als països industrialitzats, ha baixat fins a 1/1.000-1/2.000 a

causa dels avortaments terapèutics després del diagnòstic prenatal. Les característiques físiques són de molt diversa expressivitat i afecten tot el cos, encara que és la fissura obliqua de la parpella el que donà el nom de mongolisme a aquesta malaltia. La base genètica de la síndrome és deguda, en un 94% dels casos, a la no disjunció del cromosoma 21 durant la meiosi. Aquest fet és esporàdic encara que es dona amb major freqüència entre dones d'edat avançada, la qual cosa se suposa deguda bé a l'elevat temps que

**«LA MAJORIA DE LES
MALALTIES MENTALS SÓN
DEGUDES A CAUSES GENÈTIQUES»**



Conjunt de cromosomes del genoma humà.

roman l'òvul detingut en profase meiótica abans del naixement, o bé a la disminució de la capacitat per a rebutjar zigots anòmals o "selecció materna relaxada". Altres variacions cromosòmiques com translocacions robertsonianes, inversions pericèntriques amb entrecruament i isocromosomes poden també produir aquesta síndrome i originar formes familiars. La realització d'un consell genètic diferenciarà aquests casos de transmissió familiar i per tant d'elevat risc de recurrència dels casos esporàdics totalment aleatoris. En l'actualitat se sap que és suficient que estiga triplicada una petita regió del cromosoma per a la manifestació de la simptomatologia. En aquesta regió es troben diversos gens, com el precursor de la proteïna β -amiloide implicada en alguns casos familiars de la malaltia d'Alzheimer, per això, els afectats de Down presenten fenòmens de demència senil quan superen els quaranta anys d'edat aproximadament.

Dins de les malalties hereditàries s'ha identificat en la present dècada un nou mecanisme mutacional responsable, fins a la data, d'una dotzena de patologies neurodegeneratives. Es tracta d'expansions anòmals experimentades per loci polimòrfics en els quals existeix una repetició d'un trinucleòtid. Els al·lels normals tenen un nombre reduït d'aquestes repeticions, en canvi els al·lels patològics, responsables de la malaltia, tripliquen aquest nombre en uns casos (quan els triplets es localitzen a les regions codificadores) i fins i tot aconsegueixen diversos milers de repeticions en altres (quan se situen a les

regions no codificadores). Arribat un llindar en el nombre d'aquestes repeticions, les seqüències són molt inestables, guanyant en nombre de triplets en les successives divisions mitòtiques, així com durant la formació dels gàmetes. La síndrome del cromosoma X-fràgil és deguda a l'amplificació del triplet CGG (Citosina-Guanina-Guanina) present en el gen *FMR1* (*Fragil Mental Retardation 1*), amb un nombre normal de repeticions de 6-52, l'expressió del qual queda silenciada. Aquesta amplificació dóna pas a un lloc fràgil en la banda cromosòmica, on es localitza el gen, detectat citogenèticament sota certes condicions experimentals. Avui dia està considerat com la forma més freqüent de retard mental de caràcter hereditari i la segona forma més comuna de retard mental després de la síndrome de Down. Els pacients afectats, especialment barons, presenten a més a més malformacions facials. L'herència d'aquesta síndrome és molt peculiar i única entre els desordres genètics lligats al cromosoma X. Resumidament, hi ha una correlació positiva entre el nombre de repeticions i la severitat de la malaltia, ambdues augmentant a mesura que s'avança en les successives generacions d'una família (anticipació genètica), atès que en un moment determinat apareixen al·lels de risc amb 60-200 repeticions CGG, molt inestables i susceptibles d'expandir-se fins a l'estat patològic (230-1.000 repeticions). Per a la malaltia de Huntington, les amplificacions sofertes, en aquest cas pel trinucleòtid CAG (citosina-adenina-guanina), són més modestes. Els individus normals

presenten un nombre de repeticions entre 10-35, que es duplica o triplica en els afectats. Aquesta amplificació converteix la proteïna d'aquest gen, la huntingtina, en un producte tòxic per al cervell, perquè tragina un tram anormal de poliglutamines. La malaltia és de manifestació tardana (35-45 anys) i es caracteritza per moviments anormals involuntaris i una disminució progressiva de les funcions cognitives amb les conseqüents repercussions intel·lectuals a més de trastorns psiquiàtrics. La seua transmissió és en la forma dominant i la incidència de la malaltia és a Europa de l'ordre d'1/10.000.

Com a exemples de malalties multifactorials citarem els trastorns afectius i l'esquizofrènia. Els primers són processos psicològics en què es produeixen profundes alteracions de les emocions. Es caracteritzen per períodes prolongats de depressió (desordre unipolar) o per cicles de depressió que alternen amb períodes d'eufòria o exaltació (desordre bipolar). Tant els estudis amb bessons com els realitzats amb individus adoptats i els seus pares biològics avalen el paper dels factors hereditaris. Els estudis mitjançant anàlisi de lligament han defensat l'existència de diversos loci implicats en aquests trastorns, ubicats en els cromosomes 4, 11, 18 i X. La malaltia bipolar es considera un trastorn fascinant del comportament per la seua íntima associació amb la capacitat creadora: una prima línia separa la genialitat de la bogeria. Molts grans artistes, autors i poetes com Byron, Van Gogh, Poe, Virginia Wolf, etc. l'han patida.

L'esquizofrènia afecta l'1% de la població i constitueix un conjunt de trastorns mentals caracteritzats per l'aparició de símptomes psicòtics, deliris, trastorns del pensament i al·lucinacions que es coneixen com a espectre esquizoide i que originen respostes emocionals inadequades i deterioració de les relacions socials. Sol aparèixer al final de l'adolescència o principi de la vida adulta. Tots els científics assenyalen el paper de la genètica com a factor primordial de l'esquizofrènia, encara que la intervenció dels factors ambientals és necessària perquè l'expressió del procés siga completa. Els estudis de lligament han suggerit l'existència de loci en el cromosoma X i diversos

autosomes com a llocs d'emplaçament dels gens que contribueixen a l'aparició d'aquest procés. El més congruent és un model poligènic on un sol gen principal seria el que més contribuiria a l'aparició de la malaltia.

Finalment, citarem les demències, que constitueixen una síndrome neurològica d'etiologia múltiple caracteritzada per la pèrdua progressiva de les capacitats cognitives adquirides, amb desintegració de la conducta personal. Als països occidentals, la causa més freqüent de demència és la malaltia d'Alzheimer, que representa entre el 40-75% del total dels casos. Els canvis del comportament de les persones afectades s'acompanyen de lesions cerebrals formades per la proteïna β -amiloide que es diposita en conglomerats anomenats plaques senils. S'han pogut identificar

tres gens implicats en l'Alzheimer familiar d'inici primerenc que presenten un patró de transmissió autosòmic dominant: els gens del precursor de la proteïna β -amiloide, de la preselinina-1 i de la preselinina-2. Paral·lelament s'han descrit diversos polimorfismes associats a un major risc d'Alzheimer, en els gens de l'apolipoproteïna E, el gen de la δ -1-quimotripsina, apolipoproteïna C, preselinina-1, receptor de les lipoproteïnes de molt baixa densitat, δ -2-macroglobulina i bleomicina

hidrolasa entre altres. S'ha caracteritzat també els anomenats factors de risc ambientals entre els quals es troben infeccions, exposició a tòxics, dissolvents orgànics, tabaquisme, consum d'alcohol, edat, nivell educatiu i sociocultural, tractament hormonal substitutiu, etc. El coneixement dels paràmetres genètics i ambientals en una població permet abordar-ne una terapeùtica preventiva específica, evitant factors ambientals de risc en aquelles persones que tinguen factors genètics de predisposició. Com que la incidència dels diferents tipus de demència augmenta amb l'edat, i tenint en compte l'evolució demogràfica del món occidental amb un creixement explosiu del segment de població major de 65 anys, les dimensions d'aquest problema es tornaran epidèmiques en la primera mitat del segle XXI.



**«LA MALALTIA BIPOLAR
ES CONSIDERA UN TRASTORN
FASCINANT DEL COMPORTAMENT
PER LA SEUA ÍNTIMA ASSOCIACIÓ
AMB LA CAPACITAT CREADORA:
UNA PRIMA LÍNIA SEPARA
LA GENIALITAT DE LA BOGERIA.
MOLTS GRANS ARTISTES,
AUTORS I POETES COM BYRON,
VAN GOGH, POE, VIRGINIA WOLF,
ETC. L'HAN PATIDA.»**

*Departament de Genètica. Universitat de València

LA NEUROPSICOLOGIA: UNA ESPECIALITAT AMB FUTUR

Raül Espert Tortajada*

NEUROPSYCHOLOGY: A SPECIALISATION WITH FUTURE PERSPECTIVES.

NEUROPSYCHOLOGY ENCOMPASSES TWO IMPORTANT APPROACHES WITHIN BRAIN RESEARCH. ONE APPROACH INVESTIGATES THE RELATIONSHIP BETWEEN THE BRAIN AND BEHAVIOUR, WHILE THE OTHER STUDIES AND DEVELOPS PSYCHOMETRIC INSTRUMENTS TO DIAGNOSE, KEEP A CHECK ON AND REHABILITATE PATIENTS WITH CEREBRAL LESIONS. CURRENTLY, ITS APPLICATION IN SPANISH CLINICS IS GAINING GROUND.

El terme neuropsicologia va ser utilitzat per primera vegada l'any 1948 pel psicòleg Hans-Lukas Teuber i el neuròleg Morris Bander per descriure els procediments utilitzats per investigar les relacions entre el cervell i la conducta en pacients amb lesions cerebrals produïdes per ferides lancingants de bala. Un any després, el 1949, D. O. Hebb va fer servir aquest terme en un subtítol del seu llibre *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. Potser la pretensió de l'esmentada formulació va ser la de presentar una disciplina que combinara els interessos comuns del neuròleg i del psicofisiòleg en l'estudi de la funció cerebral. Cap a 1957, la neuropsicologia ja era reconeguda com una subespecialitat de les neurociències. El 1966 es va constituir la International Neuropsychological Society (INS), una societat científica multidisciplinària, encara que amb una majoria de psicòlegs. Durant la dècada dels 80, la neuropsicologia va experimentar un gran progrés amb la creació de la Divisió 40 (Clinical Neuropsychology) dins de l'American Psychological Association (APA). Actualment compta amb una notable difusió científica gràcies a la fundació de revistes especialitzades com ara *Neuropsychologia* o *Neuropsychology*, entre moltes més, i també mercès a la seua presència en revistes de tall neurològic o psiquiàtric.

El període contemporani, especialment a partir dels anys setanta, ha estat marcat per canvis ràpids i per avenços tecnològics. Els avenços en les noves tècniques de neuroimatge, com ara la tomografia compute-

ritzada, la ressonància magnètica, la tomografia per emissió de positrons i de fotons simples, la ressonància magnètica funcional, la magnetoencefalografia, l'estimulació magnètica transcranial, l'estudi del flux sanguini cerebral i els registres de potencials evocats, entre altres tècniques, han aportat dades molt precises sobre l'anatomia i la fisiologia cerebrals en relació amb els denominats processos superiors: llenguatge, atenció, intel·ligència, percepció, funcions executives, etc. D'altra banda, els progressos en neurofisiologia, en neurofarmacologia i en neuroanatomia han permès dotar la neuropsicologia de valuosos indicadors dels mecanismes neuronals subjacents als processos cognitius, fet que ha possibilitat una revisió dels conceptes sobre l'organització funcional del cervell.

Les patologies cognitives que més d'hora van despertar inquietud en el neuropsicòleg van ser les amnèsies i les afàsies. Cap a mitjan segle XIX, els trastorns en la percepció, reconeixement i orientació (principalment visual, però també auditiva i somestèsica) dominaren l'interès d'estudi. Els dèficits cognitius generals, com ara la demència, van ser reconeguts molt aviat, tanmateix no es van convertir en tema preferent d'estudi fins ben entrat el segle XX. D'altra banda, els canvis cognitius i de personalitat associats a l'alteració dels lòbuls frontals han generat un interès especial des de la dècada dels 80.

La neuropsicologia es defineix com l'estudi de la relació entre la funció cerebral i el comportament, és a dir, és la disciplina que investiga a nivell empírico-

**«LA NEUROPSICOLOGIA
ES DEFINEIX COM L'ESTUDI
DE LA RELACIÓ ENTRE LA FUNCIÓ
CEREBRAL I EL COMPORTAMENT,
ÉS A DIR, ÉS LA DISCIPLINA QUE
INVESTIGA A NIVELL
EMPIRICOCIENTÍFIC LES
INTERRELACIONS DEL CERVELL.»**

científic les interrelacions del cervell (en concret les funcions superiors) amb el comportament. Representa la confluència de diverses disciplines d'estudi afins a la neuropsicologia, com ara la neurologia i la psicologia clínica, la psicometria, la neuroanatomia, la neurofisiologia, la neurocirurgia, la neurorradiologia, la medicina nuclear, la neuroquímica i la neurofarmacologia. Al nostre país, habitualment, la neuropsicologia s'insereix com una disciplina dins de l'àrea de psicobiologia, tot i que el seu àmbit d'actuació és més restrictiu, perquè abraça únicament l'activitat biològica relativa al funcionament cerebral, en especial de l'escorça, i s'interessa fonamentalment per l'estudi dels processos psicològics complexos. Actualment el camp de la neuropsicologia es pot dividir en dues grans branques: neuropsicologia experimental, dedicada a l'estudi dels centres nerviosos superiors en humans sans, en pacients amb lesions cerebrals i en animals; i neuropsicologia clínica, centrada en l'estudi i desenvolupament d'instruments psicomètrics per a diagnosticar i rehabilitar, si s'escau, les funcions danyades com a conseqüència d'una lesió cerebral en humans.

La valoració i experimentació neuropsicològica persegueix diversos objectius. D'una banda, el diagnòstic i seguiment de la presència de lesions o alteracions neuropsicològiques, com també la seua localització, quan siga possible, diferenciant-les de síndromes de causa psicògena i delimitant-ne les funcions preservades. A més a més aquesta avaluació s'utilitza per establir una línia base i dissenyar programes per a la possible rehabilitació del pacient afectat de lesió cerebral. També resulta fonamental en els assajos clínics neurofarmacològics, ja que permet controlar el grau d'efectivitat de determinat principi actiu sobre variables cognitives. Un altre camp d'interès de la neuropsicologia és la identificació d'organitzacions poc freqüents del cervell que poden ocórrer en esquerrans o en persones amb lesions cerebrals produïdes durant la infantesa. Paral·lelament, es pot esperar una certa recuperació de la funció després de produir-se la lesió cerebral, i aquesta recuperació no solament ha de ser documentada tenint present la rehabilitació, sinó que també ha de determinar l'efectivitat de qualsevol tractament mèdic (*v. gr.* quirúrgic,

farmacològic o psicològic) sobre les funcions cognitives, com també els efectes secundaris no desitjats (iatrogènics) d'alguns tractaments farmacològics. Per últim, el neropsicòleg dissenya experiments a fi d'a-

profundir en el coneixement de les funcions cerebrals superiors en animals, humans neurològicament intactes o en pacients amb una patologia neurològica.

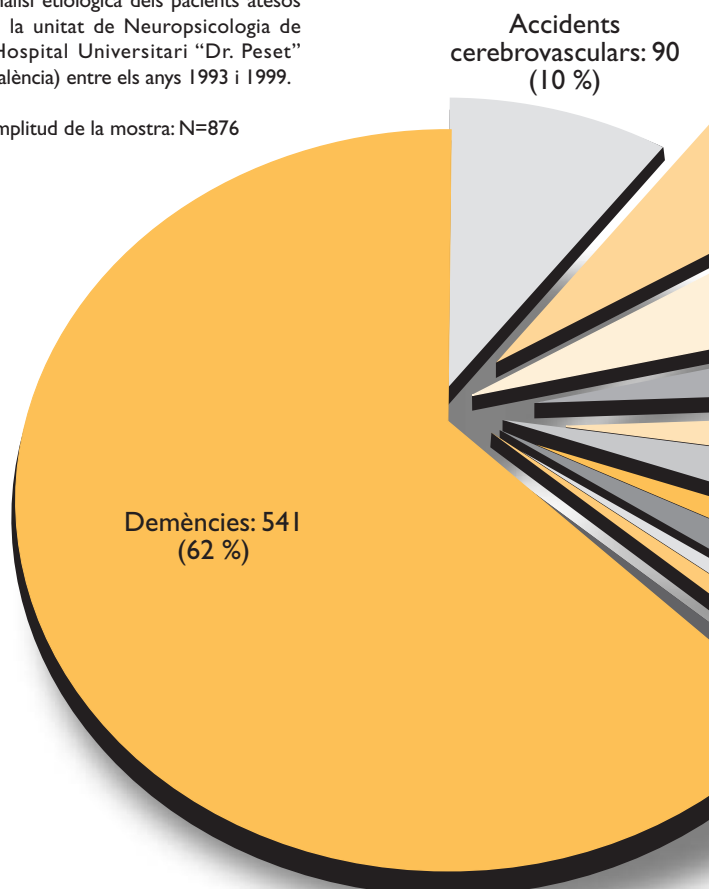
La creació de la primera unitat de neuropsicologia de la Comunitat Valenciana (fundada en la secció de Neurologia de l'hospital universitari Dr. Peset de València) va ser possible gràcies a la firma d'un conveni de col·laboració entre la Universitat de València EG (Facul-

tat de Psicologia, Àrea de Psicobiologia) i la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana el 7 de febrer de 1994. Al juny de 1999 el nostre grup d'in-

**«UN ALTRE CAMP D'INTERÈS
DE LA NEUROPSICOLOGIA
ÉS LA IDENTIFICACIÓ
D'ORGANITZACIONS POC
FREQUÈNTS DEL CERVELL QUE
PODEN OCÓRRER EN ESQUERRANS
O EN PERSONES AMB LESIONS
CEREBRALS PRODUÏDES DURANT
LA INFANTESA.»**

Anàlisi etiològica dels pacients atesos en la unitat de Neuropsicologia de l'Hospital Universitari "Dr. Peset" (València) entre els anys 1993 i 1999.

Amplitud de la mostra: N=876



vestigació va signar dos convenis per a la creació d'unitats de neuropsicologia als hospitals Clínic Universitari i Arnau de Vilanova de València. Durant aquests anys s'ha realitzat una tasca assistencial, com també diversos treballs d'investigació de caire clínic (estudis longitudinals i transversals) i experimental (escolta dicòtica). Així mateix, la bona acceptació de la nostra unitat en el marc sanitari de la neurologia ha possibilitat la realització de diversos assajos clínics neurofarmacològics a l'Hospital Universitari la Fe, com també l'elaboració de projectes d'investigació en l'àmbit de les demències.

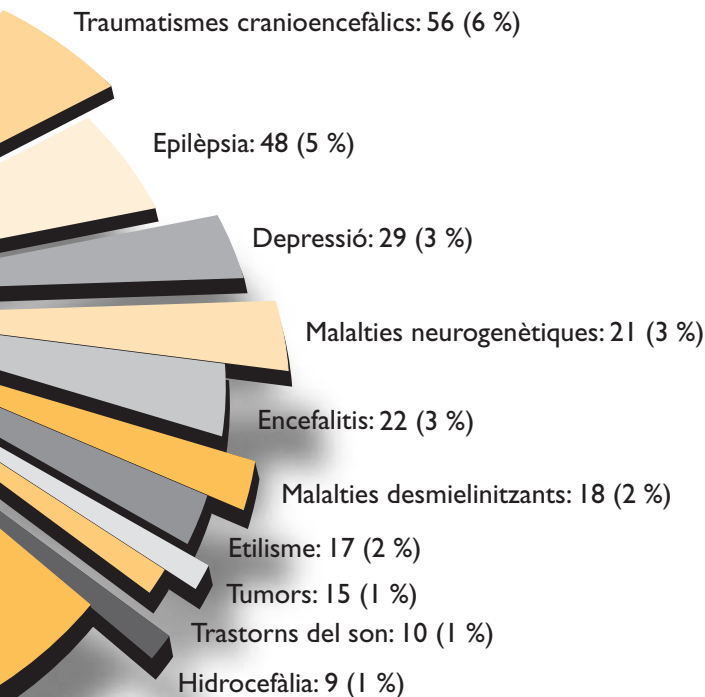
Des del febrer de 1994 han estat atesos per les nostres unitats de neuropsicologia un total de 876 pacients amb patologia neurològica des de les seccions o serveis de neurologia, neurocirurgia, neurofi-

siologia o psiquiatria d'hospitals no solament de la Comunitat Valenciana, sinó també d'altres províncies limítrofes. La tasca realitzada en l'àmbit de seguiment ha consistit en la realització d'exploracions neuropsicològiques inicials o de seguiment, a fi d'esbrinar les conseqüències que determinades patologies neurològiques agudes, subagudes o progressives tenen sobre funcions cognitives com ara memòria, atenció o percepció, pràxies, llenguatge, raonament abstracte o les capacitats executives (frontals), entre altres. L'objectivació de les possibles seqüeles neuropsicològiques té una clara repercussió sobre el pacient en temes laboras (baixes transitòries o permanents), juridicolgals (v. gr. testaments), de prestació assistencial (ajudes públiques, centre de rehabilitació, etc.) o familiars.

LA BONA ACCEPTACIÓ DE LA NOSTRA UNITAT EN EL MARC NEUROLOGIA HA POSSIBILITAT LA REALITZACIÓ DE DIVERSOS ASSAJOS CLÍNICS NEUROFARMACOLÒGICS A L'HOSPITAL UNIVERSITARI LA FE, I TAMBÉ L'ELABORACIÓ DE PROJECTES D'INVESTIGACIÓ EN L'ÀMBIT DE LES DEMÈNCIES.»

En els plans d'estudi de 1994 de la Facultat de Psicologia, la neuropsicologia és representada en l'Àrea de Psicobiologia des del any 1996 a través d'una assignatura optativa de tercer curs, amb un total de tres crèdits teòrics i un de pràctic. Així mateix, hi ha assignatures de programes de doctorat amb continguts neuropsicològics. Tanmateix aquesta situació acadèmica es mostra clarament insuficient en l'àmbit formatiu per respondre a l'elevat interès despertat entre els estudiants de la llicenciatura de psicologia o d'altres carreres. Vist que en l'actualitat no existeixen plans reglats per a l'obtenció d'aquesta especialitat, el nostre interès passa per dissenyar un màster de caràcter universitari i amb un ampli *practicum* en el marc hospitalari que permeta formar futurs professionals de la neuropsicologia d'elevada qualitat. D'altra banda, la nostra vocació fundadora a través de la nostra activitat clínic i experimental pretén conscienciar les autoritats sanitàries perquè, finalment, la neuropsicologia siga integrada en els serveis que ofereix la nostra xarxa hospitalària pública. Creiem que aquesta és l'única manera que permetrà a la nostra especialitat podrà sortir de l'àmbit privat i de la investigació universitària per formar part d'una realitat social que altres comunitats autònomes ja han començat a abordar.

En els plans d'estudi de 1994 de la Facultat de Psicologia, la neuropsicologia és representada en l'Àrea de Psicobiologia des del any 1996 a través d'una assignatura optativa de tercer curs, amb un total de tres crèdits teòrics i un de pràctic. Així mateix, hi ha assignatures de programes de doctorat amb continguts neuropsicològics. Tanmateix aquesta situació acadèmica es mostra clarament insuficient en l'àmbit formatiu per respondre a l'elevat interès despertat entre els estudiants de la llicenciatura de psicologia o d'altres carreres. Vist que en l'actualitat no existeixen plans reglats per a l'obtenció d'aquesta especialitat, el nostre interès passa per dissenyar un màster de caràcter universitari i amb un ampli *practicum* en el marc hospitalari que permeta formar futurs professionals de la neuropsicologia d'elevada qualitat. D'altra banda, la nostra vocació fundadora a través de la nostra activitat clínic i experimental pretén conscienciar les autoritats sanitàries perquè, finalment, la neuropsicologia siga integrada en els serveis que ofereix la nostra xarxa hospitalària pública. Creiem que aquesta és l'única manera que permetrà a la nostra especialitat podrà sortir de l'àmbit privat i de la investigació universitària per formar part d'una realitat social que altres comunitats autònomes ja han començat a abordar.



*Àrea de Psicobiologia, Universitat de València. Unitats de Neuropsicologia dels hospitals Dr. Peset, Clínic i Arnau de Vilanova de València.