

Una finestra al cervell.

Mirant la ment mitjançant la ressonància magnètica

Carne Junqué. Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona

Hi ha persones que, després d’haver entrat en un estat de coma profund durant setmanes, obren els ulls per primera vegada. A diferència de quan estaven en coma, respiren de manera espontània; però no poden fer cap moviment voluntari i, per tant, no es poden comunicar. La seva mirada és erràtica, no poden fixar-la durant gaires segons en un objecte o persona. A vegades ploren. Se’ls diagnostica d’estat vegetatiu pel fet que no hi ha cap evidència que malgrat que estiguin desperts siguin conscients d’ells mateixos o del que els envolta. Les qüestions que sovint plantegen els familiars són del tipus: sap qui sóc?, em reconeix la cara?, reconeix la meua veu?, entén el que li dic?, li he de parlar?, pateix?

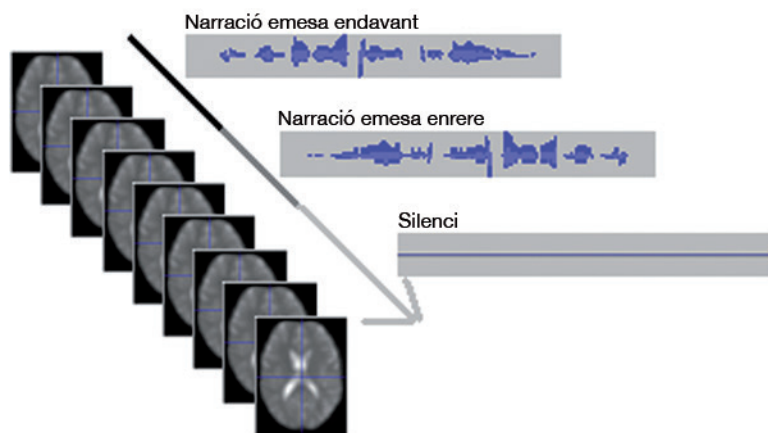
L’estat vegetatiu va ser descrit per Bryan Jennet i Fred Plum l’any 1972 com una dissociació entre l’alerta (estar despert) i la consciència d’un mateix o del medi. Els criteris establerts pel Royal College of Physicians de Londres per definir l’estat vegetatiu i diferenciar-lo d’altres alteracions de la consciència com el coma, l’estat de desferentiació (*locked-in*) o l’estat de mínima consciència daten del 2003. Es fonamenten en l’exploració clínica que posa en evidència la manca de respostes voluntàries i en conseqüència la manca de consciència, tot i la presència de cicles de son-vigília preservats i la respiració espontània. Malgrat els notables avenços de la neuroimatge, que permeten veure directament les respostes cerebrals a l’estimulació ambiental, aquests criteris no han estat encara revisats.

A Catalunya, la incidència de nous casos d’estat vegetatiu anuals s’estima que està

al voltant de vint persones per cada milió. Les causes més comunes són el traumatisme cranioencefàlic produït per accidents de trànsit i el dany cerebral vascular degut a la manca d’oxigen, produït per parades cardiorespiratòries o per situacions d’asfíxia. L’estat vegetatiu es pot considerar persistent si dura més d’un mes després de la instauració; i es considera permanent o irreversible després de sis mesos en el cas de ser d’origen vascular, i de dotze mesos en el cas de ser d’origen traumàtic. Els pacients en estat vegetatiu poden evolucionar a un estat anomenat de mínima consciència en què es poden observar llacunes de funcions cognitives, com ara l’emissió de paraules aïllades, la resposta a alguna ordre o la premsió voluntària d’un objecte. La diferenciació entre estat vegetatiu i mínima consciència té repercussions ètiques i legals, especialment en països on està legalitzada l’eutanàsia. D’altra banda, i en funció del grau de consciència, es pot

plantejar un tractament específic (estimulació ambiental) o es poden prendre decisions sobre la institucionalització del pacient.

Hi ha opinions contradictòries sobre el grau de reconeixement que les persones amb estat vegetatiu o mínima consciència tenen dels seus familiars. Malgrat que no mostren cap evidència de conducta intel·ligent i que és impossible obtenir-ne cap resposta voluntària, els seus familiars i cuidadors poden observar sovint que hi ha algunes respostes diferents segons la persona que els visita. Així, es poden observar canvis en el color de la pell (poden enrogir), canvis en el ritme cardíac; i, fins i tot, canvis en la durada de la fixació visual davant d’una persona coneguda. Algunes d’aquestes respostes fisiològiques poden enregistrar-se de manera objectiva mitjançant uns aparells anomenats *polígrafs* que són capaços d’objectivar canvis fisiològics relacionats amb estímuls amb càrrega emocional. Tot i això, el fet d’haver-hi respostes emocionals no pot garantir que hi hagi activitat neocortical que permeti percebre estímuls, raonar o evocar records. En els últims deu anys els avenços de les tècniques de neuroimatge han esdevingut eines sorprenents per respondre preguntes sobre com funciona el cervell de les persones diagnosticades com a estat vegetatiu o de mínima consciència. Just fa molt poc que comencem a disposar d’aquestes eines per saber com aquestes persones, que tenen un pronòstic de vida de molts anys, processen la informació i si són o no capaces de pensar. Els primers estudis de neuroimatge que es van fer en persones en estat vegetatiu plantejaven si tenien capacitat de percebre estímuls externs. Atès que les tècniques de neuroimatge poden posar en evidència la resposta cerebral en funció del tipus d’estímul, es poden fer dissenys que permeten



← Figura 1. Il·lustració del disseny de la tasca de llenguatge que es presenta als pacients en estat vegetatiu mentre s’estan adquirint imatges del ser cervell mitjançant la tècnica de ressonància magnètica funcional. Fernández Espejo *et al.*, *Brain Injury*, 2008

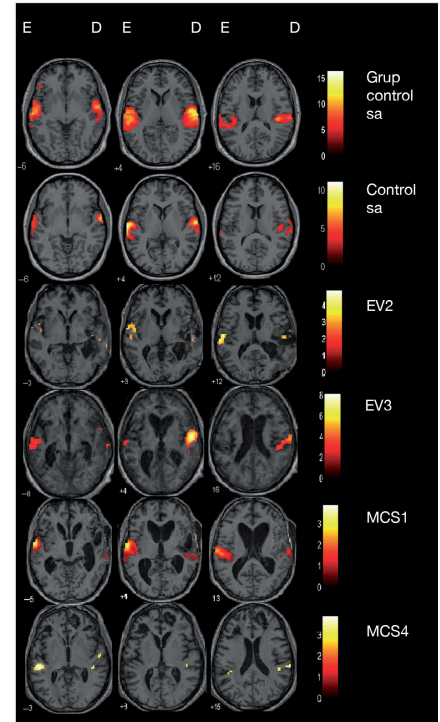
veure si s'activen regions cerebrals diferenciades segons el tipus d'estímul que se'ls presenta. Actualment es coneixen bé les xarxes cerebrals que processen estímuls auditius, visuals, tàctils o olfactoris. Més encara, el cervell respon de manera diferent si els estímuls visuals presentats són cares, cotxes, colors, lletres, o edificis. Així, d'acord amb els coneixements de les regions cerebrals que s'activen com a conseqüència de l'estimulació externa, ens podem plantejar si les persones en estat vegetatiu processen o no la informació sensorial simple i complexa i si ho fan en les mateixes regions que les persones sense lesions cerebrals.

El primer experiment adreçat a estudiar les respostes cerebrals en pacients en estat vegetatiu es dugué a terme l'any 1997 amb la tècnica de tomografia per emissió de positrons (PET). Es va descriure que un jove en estat vegetatiu activava diferents regions cerebrals segons si sentia sons o la veu de la seva mare que li explicava una història. En els anys següents es van anar publicant casos aïllats en els quals es podia detectar activació cerebral en resposta a cares de familiars, colors, paraules i estímuls dolorosos. A partir de l'any 2004 es van publicar els primers

experiments amb ressonància magnètica funcional (RMf), que té l'avantatge sobre el PET de més resolució espacial; així es va poder identificar millor l'activació de regions específiques i l'avantatge que no implica l'ús de cap contrast radioactiu. Des de l'any 2004 fins avui els resultats dels estudis amb RMf han millorat de manera molt notable pels avenços en els aparells de RMf que permeten adquisicions d'imatges millors, els avenços dels sistemes d'anàlisi de la informació dels senyals cerebrals i també dels dissenys emprats pels investigadors.

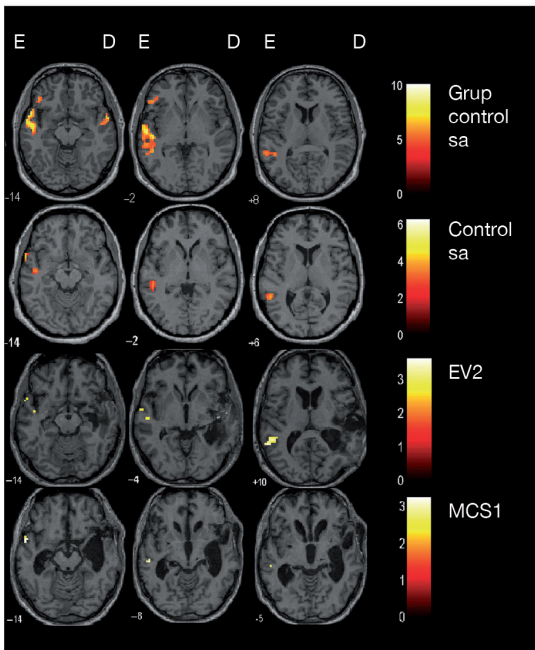
La capacitat de processament i comprensió del llenguatge ha estat el tema de més interès en els pacients amb estat vegetatiu o mínima consciència, ja que una pregunta que es fan sovint els familiars és si val la pena que se'ls parli i se'ls llegeixi, i si realment entenen alguna cosa. En el nostre laboratori l'any 2006 vam dissenyar una tasca lingüística per usar-la en la ressonància magnètica per analitzar el grau d'integració de les respostes cerebrals davant del so i davant del llenguatge. En concret, vam gravar vuit narracions de vint segons de durada. Aquestes mateixes narracions es van processar digitalment invertint-les de manera que els

estímuls conservaven les mateixes característiques acústiques físiques però sense la possibilitat d'identificar-ne cap significat. Amb aquest disseny vam poder detectar que dels tres pacients que havien estat diagnosticats d'estat vegetatiu, un responia activant les àrees auditives primàries davant el so, un altre activava les àrees del so i també les àrees associatives del llenguatge i un tercer no activava cap regió. De la mostra total de setze pacients que vam poder analitzar, vuit tenien un processament auditiu



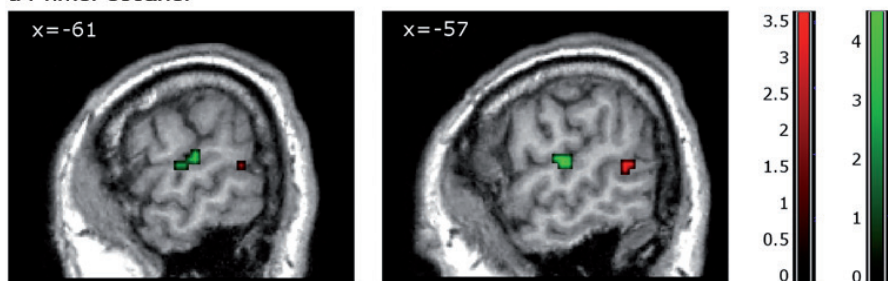
↑ **Figura 2.** Regions del cervell que s'activen més quan se senten narracions respecte al silenci. La barra de colors indica el nivell de significació estadística. A la part superior hi ha la mitjana de 20 subjectes control, a la renglera següent el subjecte control que mostrava més activacions. I a sota dos pacients en estat vegetatiu (EV) i dos pacients amb mínima consciència (MCS). Fernández Espejo *et al.*, *Brain Injury*, 2008

que activava àrees primàries que permeten identificar sons, i en sis hi havia un processament que implicava regions cerebrals complexes implicades en la comprensió del llenguatge. Per tant, vam poder afirmar que, en un nombre no menyspreable de pacients amb suposats problemes de consciència, la informació lingüística arriba a les zones del cervell que processen el llenguatge. El que no podem assegurar amb aquest disseny era si realment comprenien allò que el seu cervell processava. El grup de recerca diri-

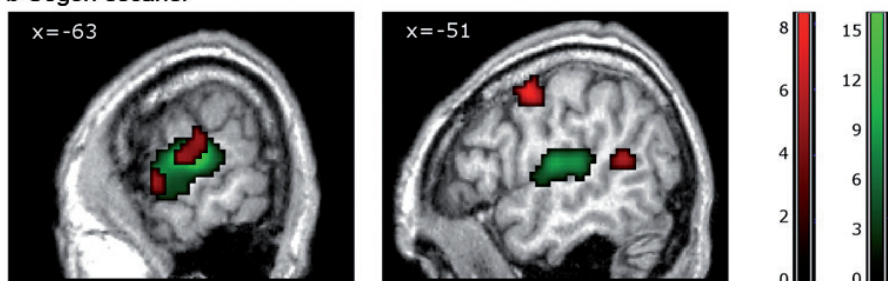


← **Figura 3.** Contrast entre les narracions amb significat i les narracions invertides (inintel·ligibles). La barra de colors indica el nivell de significació estadística. A la part superior hi ha la mitjana de vint subjectes control, a la renglera següent el subjecte control que mostrava menys activacions. I a sota un pacient en estat vegetatiu (EV) i un pacient amb mínima consciència (MCS). Fernández Espejo *et al.*, *Brain Injury*, 2008

a Primer escàner



b Segon escàner



← **Figura 4.** Evolució d'un pacient que va sortir de l'estat vegetatiu. A la figura superior hi ha representada l'activació cerebral que tenia mentre estava en estat vegetatiu trenta-tres dies després d'un traumatisme craneoencefàlic. El verd correspon a les regions cerebrals que tenia més activades quan sentia narracions respecte al silenci. I en vermell hi ha les regions que estaven més activades en la condició de frases amb significat respecte a frases sense significat. A la part inferior s'observa la milloria del patró d'activació cerebral quan havia recuperat la consciència un any després de l'accident. Les activacions de les regions del lòbul temporal s'incrementen i s'hi afegeix una activació del lòbul frontal probablement relacionada amb la consciència. Fernández Espejo *et al.*, *BCM Neurology*, 2010

pare era *x*. En cas positiu havia d'activar el cervell com si jugués a tennis i en el cas negatiu havia d'imaginar-se que passejava per casa. De manera sorprenent, el pacient va ser capaç de contestar de manera correcta cinc de les sis preguntes que se li van fer, respecte a dades de la seva vida tot emprant com a eina les activacions cerebrals de regions diferents. Aquests experiments van demostrar, doncs, que hi ha pacients diagnosticats com a vegetatius que són capaços d'activar

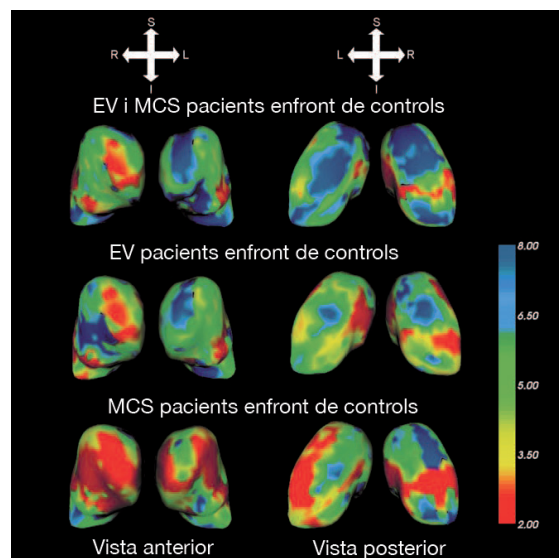
↓ **Figura 5.** Representació de la degeneració del tàlem en pacients amb estats vegetatiu (EV) i de mínima consciència (MCS) respecte a subjectes control de la mateixa edat. La barra de colors representa el nivell de significació de la comparació de grups (proves *t*). Les regions més significatives són les clavetes. Fernández-Espejo *et al.*, *J. of Neurotrauma*, 2010.

git pel professor Adrian Owen va anar més enllà i va posar una altra condició més complexa en els seus experiments. Als pacients els presentaven quatre tipus de condicions: silenci, soroll, frases amb significats i frases ambigües amb alta complexitat. Amb aquest disseny van trobar que en setze de quaranta-un pacients no hi havia resposta, però que sis responien al so, dinou al so i al llenguatge i quatre tenien evidències d'alt processament del significat, ja que activaven regions complexes en resposta a les frases ambigües. El 2006 es va publicar a la prestigiosa revista *Science* un cas que va tenir un gran ressò en la comunitat científica, perquè demostrava la capacitat d'activar regions cerebrals mitjançant la imaginació. En concret, es va descriure el cas d'una noia de 23 anys que estava en estat vegetatiu, si li demanaven que jugués al tennis activava la regió del còrtex frontal relacionada amb la programació dels moviments, i si li demanaven que s'imaginés que passejava per casa seva se li activava la regió relacionada amb l'espai. La qüestió que es va plantejar la comunitat científica en resposta a aquesta comunicació científica era que si una persona pot processar informació complexa i el seu cervell pot donar respostes voluntàries, no és possible mantenir el diagnòstic d'estat vegetatiu.

Més endavant, el mateix grup va dur a terme un altre experiment de gran rellevància i els resultats es van publicar a la revista *The*

New England Journal of Medicine amb el títol de «Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness». En primer lloc, es va voler demostrar que efectivament es podien activar regions cerebrals donant una simple ordre. Seguint amb les troballes del cas anterior, es va procedir a demanar a un conjunt de subjectes sans que fessin les tasques que els demanaven: si en el rètol de la pantalla en la ressonància magnètica apareixia la paraula *tenis* havien d'imaginar-se que estaven jugant a tennis, si el que veien era la paraula *navegació* havien d'imaginar-se que estaven passejant per casa seva visualitzant el trajecte i el que anaven veient a les habitacions. El total del subjectes normals activaven les regions cerebrals del còrtex premotor responnent a *tenis* i les regions parahipocàmiques responnent a *navegació*. En el cas dels pacients, cinc eren capaços de modular l'activació cerebral seguint les ordres visuals de *tenis* o *navegar* de manera similar als subjectes normals, dos d'ells havien estat diagnosticats de vegetatius i tres de mínima consciència.

Un darrer experiment va consistir a demanar a un subjecte de l'estudi que respongués a una sèrie de preguntes concretes. Se li demanava si el nom del seu



→ **Figura 6.** Alteracions en la connectivitat cerebral en pacients amb trastorns de la consciència (estat vegetatiu i estat de mínima consciència). Les esferes verdes indiquen l'origen i final dels tractes cerebrals que s'han extret usant l'anàlisi de tractografia. **B** il·lustra els plots de valors d'anisotropia fraccional que estan representats a **A**, per als pacients en color lila i per als controls en color taronja. Les línies centrals representen les mitjanes, el eixos superiors i inferiors representen els percentils 25 i 75, respectivament, les barres d'errors representen els percentils 10 i 90, respectivament, i els cercles tancats representen els percentils 5 i 95. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. DOC (trastorns de consciència) HC (controls sans). Font: Fernández Espejo et al., *Annals of Neurology*

el cervell a voluntat i que tenen conservada la informació sobre el món que els envolta. Més encara, aquests resultats van obrir una porta a la possibilitat d'establir una mínima comunicació amb aquests pacients que només poden respondre amb l'activació voluntària del seu cervell.

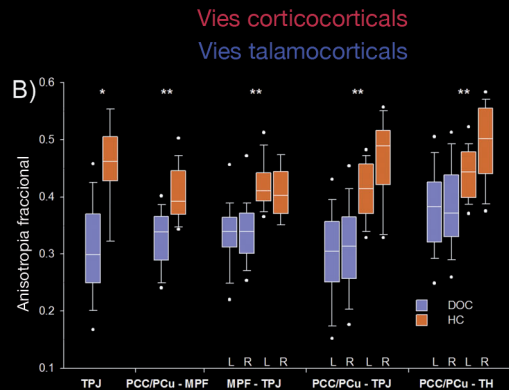
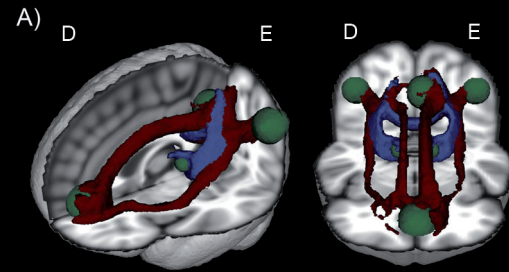
A banda de les possibilitats de saber com les persones en estat vegetatiu processen cerebralment la informació externa, la resonància magnètica també ens obre una apassionant finestra per observar quines són les lesions responsables del seu estat i com s'altera la complexa xarxa de comunicacions cerebrals estructurals i funcionals, després de lesions tan severes que poden produir una aparent desconexió del món. L'estudi de la connectivitat estructural mitjançant tèc-

ques de tensor de difusió i l'estudi de la connectivitat de les xarxes funcionals en repòs són eines que ara mateix tenim a l'abast per poder anar entenent cada dia més la complexitat de la reorganització del cervell danyat.

Ens resta un llarg camí per poder fer un «mapa» de cada cas particular de pacients en estat vegetatiu i mínima consciència que dibuixi com aquesta persona en particular integra cada una de les modalitats sensorials (vista, tacte, oïda, olfacte i gust), com elabora els estímuls més complexos (percepció de cares, emocions, música...) i de com se sent. I tenim encara un llarg camí per estudiar com les seves xarxes cerebrals es van reorganitzant al llarg del temps tal com els oferim estímuls ambientals adequats a la seva capacitat de processament. •

Bibliografia

- COLEMAN, M. R. [et al.] (2009). «Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness». *Brain*, 132: 2541-2552.
- FERNÁNDEZ-ESPEJO, D. [et al.] (2008). «Cerebral response to speech in vegetative and minimally conscious states after traumatic brain injury». *Brain Injury*, 22: 882-890.
- (2010). «Combination of diffusion tensor and functional magnetic resonance imaging during recovery from the vegetative state». *BMC Neurol.*, 3 (10): 77.
- (2010). «Reductions of thalamic volume and regional shape changes in the vegetative and the minimally conscious States». *J. Neurotrauma*, 27: 1187-1193.
- (2011). «Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state». *Neuroimage*, 54: 103-112.
- (2012). «A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness». *Ann. Neurol.*, 72: 335-343.
- GIACINO, J. T. [et al.] (2002). «The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria». *Neurology*, 58: 349-353.
- HAXBY, J. B. (2006). «Fine structure in representations of faces and objects». *Nature Neuroscience*, 9: 1084-1086.
- JENNETT, B.; PLUM, F. (1972). «Persistent vegetative state after brain damage: A syndrome in search of a name». *Lancet*, 1: 734-737.
- JONG, B. M. [et al.] (1997). «Regional cerebral blood flow changes related to affective speech presentation in persistent vegetative state». *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 99: 213-216.
- MONTI, M. M. [et al.] (2010). «Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness». *The New England Journal of Medicine*, 362: 579-589.
- OWEN, A. M. [et al.] (2006). «Detecting awareness in the vegetative state». *Science*, 313: 1402.
- (2008). «Functional neuroimaging of the vegetative state». *Nature Reviews Neuroscience*, 9: 235-243.
- ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS (2003). «The vegetative state: guidance on diagnosis and management». *Clinical Medicine*, 3: 249-254.



DOC: disorders of consciousness, trastorns de la consciència
MPF: medial prefrontal cortex, escorça prefrontal medial
PCC/PCu: posterior cingulate cortex/precuneus, escorça cingulada posterior/precúneus
TPJ: temporoparietal junctions, unions temporoparietals



Carme Junqué

(Torroella de Montgrí, 1955) es va doctorar en psicologia l'any 1983 a la Universitat Autònoma de Barcelona. L'any 1987 va obtenir una plaça de professora titular a la Universitat de Barcelona (UB) i des del 1997 és catedràtica de Psicobiologia. Actualment coordina l'activitat de recerca del grup consolidat de neuropsicologia de la UB (www.ub.edu/neuropsychology) i el grup del mateix nom a l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) (www.idibaps.org/recerca/707/neuropsychologia). La seva recerca està centrada en l'estudi de les conseqüències de lesions i disfuncions del sistema nerviós central en la conducta amb l'ús de tècniques de resonància magnètica.