

MANUAL TEÒRIC

33310. PSICOLOGIA FISIOLÒGICA II

GRAU DE PSICOLOGIA

2n curs. Obligatòria. 6 ECTS

Dra. Maria Engràcia Gadea Domènech

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

ÍNDEX DE CONTINGUTS

(temàtica segons guia oficial de l'assignatura)

BLOC A: BASES BIOLÒGIQUES DE L'EMOCIÓ, L'ESTRÈS I L'AGRESSIÓ

TEMA 1) LES EMOCIONS I L'ESTRÈS

| | |
|--|----|
| A-1.1 Introducció a l'estudi psicobiològic de les emocions | 4 |
| A-1.2 Mecanismes neurals i bioquímics de les emocions..... | 10 |
| A-1.3 Estrès i Salut..... | 18 |

TEMA 2) AGRESSIÓ I CONDUCTA AGRESSIVA

| | |
|--|----|
| A-2.1 L'agressió des d'una perspectiva psicobiològica..... | 23 |
| A-2.2 Classificació de la conducta agressiva..... | 23 |
| A-2.3 Estructures neurals de la conducta agressiva..... | 26 |
| A-2.4 Bioquímica de l'agressió..... | 27 |
| A-2.5 Conducta prosocial i agressió patològica..... | 29 |

BLOC B: BASES BIOLÒGIQUES DE L'APRENTATGE I LA MEMÒRIA

TEMA 3) INTRODUCCIÓ A LA PSICOBIOLOGIA DE L'APRENTATGE I LA MEMÒRIA

| | |
|---|----|
| B-3.1 Definició d'aprenentatge i memòria..... | 32 |
| B-3.2 Classificació..... | 32 |
| B-3.3 Processos de memòria..... | 35 |
| B-3.4 Definició i tipus d'amnèsia..... | 36 |
| B-3.5 Ressenya històrica..... | 37 |

TEMA 4) APRENTATGE PERCEPTIU

| | |
|---------------------------------------|----|
| B-4.1 Introducció..... | 38 |
| B-4.2 Aprenentatge visual..... | 38 |
| B-4.3 Reconeixement dels rostres..... | 40 |
| B-4.4 Aprenentatge auditiu..... | 40 |

TEMA 5) APRENTATGE ESTÍMUL-RESPOSTA

| | |
|--|----|
| B-5.1 Introducció | 41 |
| B-5.2 El condicionament clàssic | 42 |
| B-5.3 El condicionament instrumental..... | 42 |
| B-5.4 Aprenentatge motor..... | 45 |
| B-5.5 Els ganglis basals i la memòria implícita..... | 45 |

TEMA 6) APRENTATGE RELACIONAL

| | |
|---|----|
| B-6.1 L'aprenentatge relacional i la memòria declarativa..... | 47 |
| B-6.2 Amnèsia anterògrada i retrògrada..... | 47 |
| B-6.3 Aprenentatge relacional en animals..... | 50 |
| B-6.4 Formació hipocampal i memòria explícita..... | 51 |
| B-6.5 Memòria de treball i memòria emocional..... | 52 |
| B-6.6 Hipermnèsia i síndrome de Savant..... | 53 |

TEMA 7) MECANISMES SINÀPTICS DE L'APRENTATGE I LA MEMÒRIA

| | |
|--|----|
| B-7.1 Efectes de l'experiència sobre l'estructura del sistema nerviós..... | 55 |
| B-7.2 Definició de plasticitat sinàptica..... | 56 |
| B-7.3 Aprenentatge en un sistema nerviós simple..... | 57 |
| B-7.4 Potenciació a llarg termini..... | 58 |
| B-7.5 Depressió a llarg termini i memòria..... | 61 |
| B-7.6 Neuroquímica de la memòria..... | 62 |

BLOC C: BASES BIOLÒGIQUES DELS PROCESSOS COGNITIVS SUPERIORS

TEMA 8) MECANISMES PSICOBIOLÒGICS DELS PROCESSOS COGNITIVS SUPERIORS

| | |
|---|----|
| C-8.1 Asimetria cerebral..... | 66 |
| C-8.2 Cervell dividit | 71 |
| C-8.3 Principals funcions corticals i els seus trastorns..... | 74 |

BLOC D: PSICOBIOLOGIA DEL LLENGUATGE

TEMA 9) BASES NEUROANATÒMIQUES DEL LLENGUATGE I ELS SEUS TRASTORNS

| | |
|--|----|
| D-9.1 Introducció..... | 78 |
| D-9.2 Neuroanatomia dels processos del llenguatge..... | 80 |
| D-9.3 Trastorns del llenguatge i altres funcions relacionades..... | 83 |

BLOC E: PSICOBIOLOGIA DELS TRASTORNS PSIQUIÀTRICS

TEMA 10) BASES BIOLÒGIQUES DELS TRASTORNS PSIQUIÀTRICS

| | |
|---------------------------------------|-----|
| E-10.1 Esquizofrènia..... | 88 |
| E-10.2 Trastorns afectius majors..... | 98 |
| E-10.3 Trastorns d'ansietat | 103 |

| | |
|---------------------------------|------------|
| BIBLIOGRAFIA BÀSICA..... | 107 |
|---------------------------------|------------|

BLOC A: BASES BIOLÒGIQUES DE L'EMOCIÓ, L'ESTRÈS I L'AGRESSIÓ

TEMA 1) LES EMOCIONS I L'ESTRÈS

A-1.1 Introducció a l'estudi psicobiològic de les emocions

CONCEPTES PREVIS

Segons Martínez Selva (1995), una emoció és una reacció complexa i estructurada, ràpida, difícil de controlar, amb fort contingut subjectiu i fisiològic, i que altera la conducta que es duga a terme en aquell moment.

Una emoció facilita l'activació de reaccions i respostes apropiades a la situació que es visca, sempre que aquesta situació tinga una importància biològica per a l'individu. En general, podem dir que les emocions són disposicions que tenen una base en el sistema nerviós, i que permeten l'activació de reaccions als esdeveniments biològicament importants que estan tenint lloc, cosa que permet una resposta que facilita l'adaptació a les demandes d'aquesta situació canviant. No obstant això, hem de tenir en compte que una emoció també pot ser desencadenada per aquells estímuls que són en principi neutres, però que a través de l'aprenentatge i per associació poden arribar a provocar la resposta adequada. També podem afegir que, en algunes persones, aquestes associacions poden contribuir al desenvolupament de fòbies i trastorn afectius.

Les emocions són patrons de resposta estereotipats que són típics d'una espècie determinada. En l'emoció diferenciem l'experiència emocional subjectiva, anomenada sentiment, i que es postula que és exclusiva dels éssers humans (encara que, donat que és subjectiva, no ho podem saber amb certesa) i l'expressió o resposta emocional. Per al fet de l'estudi psicobiològic de les emocions, tant si el nostre objectiu d'estudi és fer investigació amb animals o amb humans, la resposta emocional (RE) és una combinació d'una R autònoma (del SNA) juntament amb una R hormonal o endocrina i amb una R conductual.

El component conductual és definit pels patrons de resposta de la conducta apropiada per a la situació que els provoca, la qual cosa facilita l'adaptació del subjecte; el component conductual serveix també per a comunicar un estat emocional determinat a altres individus de la mateixa espècie i fins i tot d'altres espècies, així per exemple, si veiem que algú plora, podem inferir que segurament està trist. El component autonòmic està relacionat amb les respostes del sistema nerviós autònom, que faciliten la ràpida mobilització d'energia per fer possible l'activació de les conductes apropiades a la situació en la qual es troba el subjecte (això ho veurem molt bé en la resposta de "lluita *versus* fugida" que es produeix davant de situacions de perill). Finalment, el component endocrí té per objecte reforçar les accions del sistema nerviós autònom, i així per exemple se secretarà el cortisol a partir de la glàndula suprarenal per a reforçar la resposta d'estrès.

En el cas dels éssers humans les emocions es presenten amb diferents formes de manifestació superposades: La manifestació que és més visible serà l'estat corporal, que mostrarà per una banda un nivell d'activació fisiològica determinat (el qual serà la conseqüència de l'activitat del sistema nerviós autònom i l'endocrí, tal com hem comentat abans), i per altra banda una manifestació conductual en forma d'una varietat de respostes motores, tant de la musculatura facial com de la resta de músculs del cos. Tot i el que hem comentat, és important considerar que per a nosaltres, els humans, la manifestació emocional més important serà el processament cognitiu, que permet a la persona fer una valoració de la situació i també ser conscient del seu estat emocional (tot açò ho anomenem sentiment, i és menys accessible a l'observació externa, així que també és més difícil d'investigar experimentalment). Els investigadors ens indiquen que els tres components inicials d'una emoció, com són l'autonòmic, endocrí i conductual, són els que possibiliten la supervivència i l'adaptació al medi canviant, i no l'experiència privada o el sentiment, i és per això que l'evolució filogenètica (des dels animals inferiors fins als éssers humans) va prioritzar l'aparició primerenca de l'emoció i, sols després en l'escala evolutiva, el sentiment.

A més, les emocions tenen una influència molt important en l'aprenentatge, donat que la modulació emocional de la memòria proporciona a les persones una eina valuosa: aquestes emocions ens informen de quina és la informació rellevant en una situació donada, i per tant quina és la informació que cal recordar. És així com els processos de memòria i aprenentatge es veuen influïts per les emocions i els sentiments del moment, modulant la transferència de la informació a la memòria a llarg termini. Els investigadors han demostrat que les emocions poden influir en el procés de selecció que ocorre en el cervell per a escollir quina informació serà emmagatzemada en la memòria i quina serà descartada.

TEORIES DE L'EMOCIÓ: UN POC D'HISTÒRIA

El 1872, Darwin va publicar el llibre *L'expressió de les emocions en l'home i en els animals*. Entre les idees que integren l'obra, destaquem la proposta que va fer que determinades expressions facials i posturals s'acompanyen de percepcions emocionals específiques i concretes. Així, Darwin ja va elaborar una teoria sobre l'evolució de les expressions de les emocions, basant-se en dues premisses principals: per una part, va suggerir que les expressions facials i posturals de l'emoció han evolucionat en les diverses espècies a partir de conductes simples que assenyalen el comportament posterior de l'animal; i per altra part, que aquestes "conductes senyal", en acomplir la seua funció comunicativa sobre l'estat emocional del subjecte cap als altres membres de l'espècie evolucionaran i perduraran en el temps. Per tant, per a Darwin, l'expressió de l'emoció és el resultat de l'evolució. És interessant, això no obstant, assenyalar que algunes idees de Darwin van impactar potser massa en la comunitat científica. Per exemple, a partir de les seues observacions al voltant

de plorar (el tipus de plor en resposta a una emoció, conducta que trobem específicament en els humans), Darwin va suggerir que aquesta conducta era “irrellevant” per a la comunicació humana (!) i per això aquest tipus d’expressió emocional (plorar) no va ser tingut en compte ni investigat en profunditat fins recentment.

El 1884, el psicòleg americà William James va establir la hipòtesi que la sensació conscient de l’emoció era secundària respecte a (és a dir, anava després de, i depenia de) la resposta fisiològica. Més tard, concretament l’any 1887, un altre psicòleg, el danès Carl Lange, va proposar de manera independent una teoria de les emocions tal com havia fet W. James. Aquesta teoria sobre l’emoció és coneguda en l’actualitat com a teoria de James-Lange. Bàsicament, propugna que la sensació conscient de l’emoció (és a dir, l’emoció i el sentiment) té lloc més tard, concretament quan l’escorça rep els senyals sobre els canvis ja ocorreguts en l’estat fisiològic. És important adonar-se que el sentit comú ens indica el contrari, que primer “sentim”, per exemple, la por davant d’un perill, i després patim les reaccions fisiològiques al cos. En la dècada de 1920, el fisiòleg americà Walter Cannon va rebatre la hipòtesi de James en exposar una nova teoria basada en els experiments de Philip Bard sobre lesions corticals. Segons aquesta teoria, coneguda com de Cannon-Bard, l’experiència emocional i l’expressió emocional són processos paral·lels que no tenen relació causal. Segons la teoria de James-Lange, les emocions són respostes cognitives que interpreten canvis fisiològics de l’organisme. La teoria de Cannon-Bard, per la seua banda, postula que l’estat corporal, o resposta física, i la sensació conscient de l’emoció, o el sentiment, tenen lloc al mateix temps.

El 1937, el científic americà James Papez va proposar un circuit específic de l’expressió i l’experiència conscient de l’emoció. Papez treballava com a anatomista a la Universitat Cornell, als Estats Units. Aquest autor es va basar principalment en observacions clíniques de pacients amb lesions del lòbul temporal medial i en estudis d’animals sobre la funció de l’hipotàlem. Papez va suposar que, quan la informació sobre un estímul emocional arriba al tàlem, es divideix en dues branques o vies: la via del pensament (informació sensorial de l’estímul cap al neocòrtex) i la via del sentiment, que porta la informació de l’estímul cap als cossos mamil·lars de l’hipotàlem, lloc on s’activen mecanismes endocrins, del sistema autònom i motors de l’expressió emocional. El 1949, Paul MacLean va ampliar la teoria de Papez sobre les emocions, basant-se en els estudis de lesions dels lòbuls temporals en micos rhesus (*Macaca mulatta*) duts a terme per Heinrich Klüver i Paul Bucy. Per a MacLean, un estímul emocional pot generar respostes en els òrgans visceral. Aquests envien la informació al cervell, el qual integra aquesta informació visceral amb la informació sensorial de l’estímul, cosa que genera l’experiència emocional (és interessant adonar-se de com aquesta proposta és ara d’actualitat amb les noves investigacions al voltant del “segon cervell” en el sistema intestinal). MacLean va donar molta

importància a l'hipocamp, com a estructura que rebia la informació sensorial i la visceral i com a generador dels mecanismes d'integració d'aquests dos tipus d'informació, i va destacar que els elements originals del circuit de Papez estaven relacionats amb altres estructures, com l'amígdala o l'escorça prefrontal. Les estructures cerebrals que van ser destacades en els models de Papez i MacLean com a responsables del processament emocional són les que es coneixen en l'actualitat com a sistema límbic, que veurem més endavant en profunditat.

Actualment (des dels anys noranta), investigadors com António Damásio proposen que l'experiència de l'emoció o sentiment és una creació del cervell per a explicar les reaccions del cos davant una situació determinada. Damásio va publicar el llibre *Descartes' error*, que tracta sobre el processament neural de les emocions, presa de decisions i comportament social. Altres autors també són importants, com ara Joseph LeDoux amb *The Emotional Brain*, i Jaak Panksepp amb *Affective Neuroscience*. En *L'error de Descartes* s'intenta establir una relació entre emocions i raó. A partir de proves clíniques, es va formular la hipòtesi del marcador somàtic, segons la qual les emocions es relacionen amb la raó, ja que poden ajudar en el procés de raonament. Per exemple, l'emoció de por constitueix una resposta que pot ajudar a mantenir un individu lluny d'un estímul que pose en perill la seua supervivència, i per a posar en marxa aquesta resposta emocional, no és necessària la raó. De manera afegida, Damásio exposà que filogenèticament el sistema de raonament intel·ligent s'ha desenvolupat com una extensió del sistema emocional automàtic, i permet que les emocions exercisquen certes funcions en el procés de raonament. Segons Damásio, la participació de les emocions en el procés de raonament pot resultar favorable o perjudicial, en funció de les circumstàncies i del context de la decisió i en funció de la història i les experiències prèvies de la persona que ha de prendre la decisió. No obstant això, quan es prescindeix per complet de les emocions de l'àmbit del raonament, tal com succeeix en alguns estats neurològics, la raó resulta ser encara més defectiva que quan les emocions resulten ser desavantajoses per a la presa de decisions. Segons Damásio, les emocions participen en la intuïció, de manera que mitjançant un procés cognitiu molt ràpid podem arribar a una conclusió sense ser conscients de tots els passos lògics intermedis.

L'EXPRESSIÓ DE LES EMOCIONS

Dels tres components que s'han enumerat anteriorment i que formen part de la resposta emocional, el component conductual és el que utilitzem per a comunicar un estat emocional a altres individus de la mateixa espècie. Per això es pot dir que les emocions són útils i adaptatives per a la comunicació i per a la conducta i les relacions socials. La comunicació humana de les emocions depèn fonamentalment del sistema muscular esquelètic, quant a la musculatura que controla l'expressió facial i també postural (encara que, com veurem de seguida, no sempre tots els moviments que componen una expressió emocional estan

sota control voluntari conscient). Els investigadors s'han preguntat moltes vegades si el llenguatge de les emocions és universal dins d'una mateixa espècie (i sobretot en relació amb la nostra, evidentment). S'ha pogut comprovar com en les diferents cultures es poden observar les mateixes expressions facials i posturals (o molt similars) i que el seu significat emocional pot ser fàcilment identificable per altres persones d'un altre nínxol cultural (fins i tot per part de tribus aïllades). Aquestes expressions facials i posturals de les emocions sembla que són parcialment involuntàries i automàtiques, encara que poden ser modificades en part per la cultura o la situació. Altres proves afegides venen del cas dels cecs de naixement que, sense haver vist les expressions emocionals, són capaços de reproduir-les sense problemes (per tant, no els fa falta l'aprenentatge vicari). És per tot això que avui considerem el llenguatge d'expressió facial com una expressió emocional innata, i que representa una resposta universal i no apresada en la nostra espècie. Un dels autors més importants en aquest camp d'investigació és Paul Ekman, que fins als anys setanta va realitzar moltes d'aquestes proves i experiments comparant cultures diferents. Gràcies a ell i a altres autors, avui tenim acceptada l'existència de quatre emocions bàsiques: l'alegria, la tristesa, la por i la ira; i amb més controvèrsia en tenim dues més: la sorpresa i el fàstic (que segons alguns autors, serien més aviat una combinació d'entre algunes de les quatre primeres).

En el segle XIX, al voltant de 1862, l'anatomista francès Duchenne va observar, mitjançant uns curiosos experiments, que el somriure dels humans es produeix per la contracció de dos músculs del rostre: l'orbicular i el zigomàtic major. L'orbicular es troba al voltant dels ulls i el zigomàtic rodeja els llavis. Duchenne va posar en pràctica un experiment anomenat "*faradization*", que consistia a aplicar una estimulació elèctrica bilateral en diferents parts del rostre per a observar les conseqüències en l'expressió facial del subjecte. Va observar que l'estimulació bilateral del zigomàtic major imitava l'expressió de felicitat, però una examinació més detallada mostrava una insuficient contracció de l'orbicular si comparava amb el somriure original i espontani del subjecte. Així, un somriure fals es pot distingir del vertader perquè el primer únicament es produeix per la contracció del múscul zigomàtic major (i no de l'orbicular). De fet, podem fingir un somriure fals perquè el moviment voluntari del zigomàtic major està controlat mitjançant les projeccions descendents piramidals i extrapiramidals des del còrtex motor i el tronc de l'encèfal, però, quan sentim alegria de debò, s'activen a més els sistemes neurals per a l'expressió emocional mitjançant projeccions descendents extrapiramidals des del tronc de l'encèfal i l'hipotàlem, implicant a més àrees cerebrals i reflectint-se açò en la contracció afegida de l'orbicular. En incloure àrees com l'hipotàlem en l'origen de l'emoció s'entén que, en part, l'expressió emocional és involuntària i està fora del domini conscient.

Així doncs, de cara a l'esbrinament neural de quines són les estructures del sistema nerviós responsables de les emocions, podem començar buscant si hi

ha una lateralització cerebral en aquest procés. És a dir, quin dels dos hemisferis és predominant a l'hora de processar emocions. Per a fer això, és important diferenciar entre l'expressió de les pròpies emocions, la percepció de les emocions alienes, i l'experiència emocional subjectiva. Si entenem l'expressió com aquell acte d'integració de patrons emocionals en un tot, per a poder comunicar aquest tot (una emoció concreta en un moment donat) als altres éssers vius, les teories més acceptades han proposat que hi hauria una lateralització de les emocions que afavoriria una especialització de l'hemisferi dret. Les evidències de què disposem per a demostrar-ho són les següents: per una part s'ha observat que la part esquerra de la cara és normalment més expressiva que la dreta, i això s'ha pogut mesurar tant en humans com ara en micos rhesus, els quals per exemple estiren més la comissura labial esquerra que la dreta per a demostrar agressió, la qual cosa s'entén pel control creuat de la musculatura facial per la circumvolució precentral dreta. Aquesta teoria general de predomini de l'hemisferi dret per a processar l'expressió emocional s'ha vist matisada per algunes teories més modernes, que lateralitzen les emocions en funció de la seua valència. Segons aquestes, les emocions negatives es processarien en l'hemisferi dret i es mostrarien més accentuades en la part esquerra del rostre, mentre que les emocions positives es processarien en l'hemisferi esquerre i es mostrarien més accentuades en la part dreta del rostre. Després tenim les bases neurals de la percepció de l'emoció aliena, és a dir, del reconeixement emocional. En aquest camp també s'ha proposat una dominància dretana (de l'hemisferi dret) per a la tasca de reconeixement d'expressions emocionals facials i també de la prosòdia emocional (l'entonació emocional que posem a la parla, tema que serà desenvolupat més endavant, en el tema del llenguatge), sobretot a partir de dades amb pacients lesionats (els pacients amb lesions de l'hemisferi dret tenen problemes a reconèixer la comunicació d'emocions, de vegades fins i tot les dels seus familiars). Finalment, tindriem l'aspecte més complex de tots, que és el de l'experiència emocional subjectiva. Diferents estudis de neuroimatgeria funcional han confirmat, per activació cerebral, la hipòtesi que l'escorça prefrontal de l'hemisferi esquerre està relacionada amb les emocions positives, mentre que l'escorça prefrontal de l'hemisferi dret estaria relacionada amb les emocions negatives. Els estudis electrofisiològics han posat de manifest que l'activació de l'escorça prefrontal esquerra sembla inhibir la disposició del subjecte a patir estats emocionals negatius. A més, sembla que la incidència i gravetat dels símptomes depressius és superior en pacients amb lesions de l'hemisferi anterior esquerre (si lesionem l'hemisferi "positiu" tindrem emocions negatives de sobres), mentre que lesions de l'hemisferi anterior dret a vegades generen signes inadequats d'emocions positives (si lesionem l'hemisferi "negatiu" tindrem emocions positives de sobres). És interessant comentar que encara han aparegut altres teories que proposen que les emocions anomenades d'evitació (que s'acompanyen d'una conducta de fugir, no socialitzar, allunyar-se dels altres...) estarien processades per l'hemisferi dret, i les emocions anomenades d'apropament (que

s'acompanyen d'una conducta de socialitzar, anar cap als altres, apropar-se...) estarien processades per l'hemisferi esquerre. També és interessant adonar-se que ambdues teories (les de la valència i les de l'apropament) normalment coincideixen, encara que no sempre: és normal que quan una persona se sent decaiguda i amb tristesa no vulga veure a ningú (en aquest cas seríem davant d'una emoció negativa i d'evitació, processada per l'hemisferi dret), i també és normal que una persona que se sent feliç i contenta vulga veure altres persones, socialitzar i compartir (en aquest cas seríem davant d'una emoció positiva i d'apropament, processada per l'hemisferi esquerre), però no totes les emocions encaixen dins d'aquest patró lògic. Per exemple, en el cas de l'agressió, amb el sentiment d'ira, podem dir que l'emoció és negativa i d'apropament (la persona iracunda té una tendència a agredir altres persones). Quin seria l'hemisferi a càrrec en aquesta situació?

A-1.2 Mecanismes neurals i bioquímics de les emocions

Anant més enllà de la diferenciació entre món emocional i no emocional i de la diferenciació entre hemisferi dret i esquerre, i per tal d'esbrinar quina és l'anatomia específica de les emocions (les estructures del sistema nerviós implicades en la percepció, generació i expressió de les emocions), la recerca s'ha centrat en la implementació de diferents tasques de tipus emocional per a identificar els sistemes subjacents a emocions concretes. Aquests sistemes inclouen tant regions especialitzades en el processament emocional pròpiament dit, com altres estructures fonamentals per a altres funcions (estructures relacionades amb el substrat nerviós del reforç, amb la memòria i l'atenció, amb el processament sensorial, etc.), que serien mobilitzades per a exercir un paper específic dins del processament emocional.

Dins de les regions i de les estructures que exerceixen un paper especialitzat en el processament emocional, les principals són l'amígdala, l'escorça orbitofrontal, l'escorça prefrontal ventromedial i dorsolateral, l'ínsula, i el cingulat o escorça cingular (més l'anterior que el posterior) entre d'altres. Alguna d'aquestes exerceix un paper fonamentalment efector, mentre que altres formen part de xarxes neurals subjacents a un processament de la informació emocional més complex. Alguns estudis indiquen que pot haver-hi una implicació diferent, i fins a un cert punt formant una xarxa neural particular, segons l'activació de les unes o les altres estructures, per a cadascuna de les emocions bàsiques.

EL SISTEMA LÍMBIC I LES EMOCIONS

El 1878, el neuròleg francès Paul Broca va definir estructuralment el lòbul límbic com el teixit cortical que forma una vora damunt de la cara medial dels hemisferis, per damunt del tronc de l'encèfal i per davall del cos callós. Aquestes estructures, juntament amb els bulbs olfactoris, es van passar a denominar rinencèfal o "cervell olfactiu", i es pensava que tenia un gran pes en la percepció de les olors

i en el control de les conductes guiades per l'olfacte. Després, James Papez va descriure que aquest rinencèfal tenia connexions anatòmiques demostrades amb l'hipotàlem (per a ell una estructura clau en l'expressió de les emocions). Així, Papez va proposar que el paper fonamental d'aquestes regions era el processament de la informació emocional. El 1952, l'americà Paul MacLean, amb la idea d'enllaçar la seua proposta amb la teoria emocional de Papez, va parlar de cervell visceral i va utilitzar l'expressió sistema límbic per a fer referència a l'escorça límbica i a les seues connexions amb estructures subcorticals, alhora que va proposar que aquest sistema participaria en el control i l'elaboració de les emocions, i no tant en el processament de la informació olfactiva.

Avui dia, sabem que a la zona medial dels hemisferis hi ha tot un conjunt d'estructures nervioses àmpliament interconnectades amb projeccions directes sobre l'hipotàlem i el tronc encefàlic, que anomenen sistema límbic. Podem dir que el sistema límbic queda constituït com un pont de comunicació entre les respostes autonòmiques i conductuals als canvis de l'entorn. En una concepció moderna del sistema límbic, s'inclou l'amígdala, el cingulat, el prefrontal orbital (orbitofrontal) i ventromedial, i altres estructures relacionades amb aquestes com són el nucli dorsomedial del tàlem, l'hipotàlem i la part ventral dels ganglis basals. Aquesta seria la xarxa fonamental i particularment important per a l'experiència de les emocions. A més, actualment es considera que estructures com l'hipocamp, el gir parahipocampal, els cossos mamil·lars, fòrnix i tracte mamil·lotalàmic, que antigament havien estat en algun moment formant part del sistema límbic, se sap que no són especialment importants per al processament de les emocions, però per contra són molt importants per al processament de la memòria. D'ací que actualment es considera que hi ha dos subsistemes en el sistema límbic, i que la funció del sistema límbic és el processament tant de les emocions com de la memòria.

Des d'un punt de vista més funcional, en el processament de la informació emocional es destaquen dos elements neurals clarament diferenciats, el perifèric i el central. L'element perifèric de les emocions, implicat en l'activació final dels tres components de la resposta emocional (conductual, autonòmic i endocrí) inclou l'hipotàlem i diferents nuclis del tronc. El component central comprèn l'amígdala i l'escorça cerebral, especialment l'escorça insular, l'escorça cingular (el cingulat) i l'escorça prefrontal (àrees ventrals, medials i orbitals). L'element central representa l'origen del processament emocional, mentre que el perifèric representa l'aspecte executor de la resposta emocional (expressió).

L'AMÍGDALA I LA POR

L'amígdala és una petita estructura subcortical amb forma d'ametla que es troba a l'interior del lòbul temporal medial, adjacent a la porció anterior de l'hipocamp i tocant a l'escorça periamigdalina i l'escorça de l'hipocamp. Aquesta estructura

envia informació a l'hipotàlem i al tronc de l'encèfal per a activar els tres components d'una emoció (conductual, autonòmic i endocrí) com a resposta a situacions d'índole variada. L'amígdala rep informació sensorial del tàlem i de l'escorça sensorial. També rep informació de l'escorça d'associació i del sistema límbic (sobretot, de la formació de l'hipocamp, és a dir, memòries). Així mateix, aquesta estructura envia connexions a l'escorça sensorial, a l'escorça frontal, a la formació de l'hipocamp, a l'hipotàlem i a diferents nuclis del tronc de l'encèfal (aquests serien els efectors de la conducta emocional com hem mencionat abans). Per tant, l'amígdala representa la connexió entre la informació sensorial i els efectors (executors), que dona un significat emocional particular a l'experiència sensorial de cada persona. L'amígdala està implicada en les reaccions emocionals de moltes espècies animals, incloent-hi l'ésser humà. A més, també té un paper important en els efectes de les emocions sobre diferents processos cognitius com l'atenció, la memòria i la cognició social (el que s'ha anomenat *hot cognition* o cognició influïda per emocions, per a diferenciar-la de la *cold cognition*, que es refereix a processos cognitius lliures d'aquesta influència).

En els primats, l'amígdala queda formada a partir d'un conjunt de tretze petits nuclis localitzats al pol rostral medial del lòbul temporal. Al seu torn, aquests es poden agrupar en tres grups grans de nuclis àmpliament connectats entre ells i amb un patró específic de projeccions amb altres regions cerebrals: El nucli basolateral, el medial i el central. Des d'una perspectiva anatòmica i funcional, el nucli central està molt relacionat amb diverses estructures del tronc de l'encèfal, amb l'hipotàlem i amb diferents àrees de processament de la informació sensorial visceral. És el més important per a les reaccions emocionals a estimulació aversiva (por). A més, els efectes dels ansiolítics (benzodiazepines) es produeixen en el nucli central, i la hiperactivitat del nucli central és la base dels trastorns d'ansietat. Així mateix, també podem trobar en aquest nucli una població extensa de receptors per a pèptids opiacis (implicats, per exemple, en les respostes d'hipoalgèsia davant una situació estressant aguda que pot generar dolor). Per la seua banda, el nucli medial està tocant a l'escorça periamigdalina, i rep aferències del bulb olfatori i envia projeccions a l'escorça olfactiva i a l'hipotàlem (per tant, té una funció important amb el sentit de l'olfacte). Finalment, el nucli basolateral —format pels més petits nuclis lateral, lateral basal, basal medial i basal accessori— se situa tocant a l'escorça de l'hipocamp i té les seues principals connexions amb el tàlem, l'escorça cerebral prefrontal orbital, i sobretot amb àrees d'associació sensorial, com l'ínsula i el gir temporal inferior i superior. Avui en dia sabem que el nucli lateral és on es produeix la por condicionada de tipus auditiu. Açò se sap per experiments amb animals on s'aparellen un soroll amb un xoc elèctric per tal de crear una por condicionada, i s'ha observat que aquesta associació entre els dos tipus d'estímuls sensorials (auditiu més nociceptiu) per condicionament clàssic té la seua base en el nucli lateral.

L'HIPOCAMP I LA POR CONTEXTUAL

La por condicionada també pot associar-se a un context concret. Imaginem que tornem cada dia a casa després de la feina per un carrer de la ciutat, i un dia patim una agressió en aquest carrer. A partir d'aquesta experiència, hi ha una gran probabilitat que deixem de passar per aquest carrer i prenguem vies alternatives. D'aquesta manera, es pot haver condicionat el carrer a la por, i ara serà el mateix carrer el que és capaç de despertar-ne l'emoció: s'haurà produït una por condicionada al lloc del trauma, al context. En aquesta mena de condicionament no sols entra en joc l'amígdala, sinó també l'hipocamp, ja que és una estructura clau en els processos de memòria de localització espacial, com veurem en els temes de memòria. És interessant assenyalar que, segons la investigació amb animals, cal tenir un hipocamp amb els nivells de neurogènesi normals, per a no barrejar memòries contextuals entre elles. Traslladat a l'exemple d'abans, és normal tenir por condicionada a carrers "perillosos" (una protecció evolutiva), però no és normal, i seria una fòbia, si una persona ja no vol passejar per qualsevol carrer fosc, o fins i tot si ja no vol eixir de casa per cap carrer de la ciutat. Aquesta seria una indicació de mal funcionament de l'hipocamp que, segons algunes investigacions, podria ser degut a una neurogènesi defectuosa.

LESIONS DE L'AMÍGDALA

El 1939, H. Klüver i P. Bucy van descriure les reaccions emocionals que presentaven uns micos (Rhesus) que tenien lesionada l'amígdala per extirpació experimental bilateral dels lòbuls temporals. Aquests animals mostraven absència de la resposta de por davant estímuls que en situacions normals en tindrien sense problemes (per exemple, davant una serp, davant el foc, etc.). A més, presentaven un increment de la ingesta i de l'exploració oral dels objectes, i també hiperactivitat sexual. Aquest quadre de respostes emocionals inusuals es va denominar síndrome de Klüver-Bucy. En la dècada de 1950, es va identificar l'amígdala com l'estructura principal responsable d'aquesta alteració. El problema d'aquests treballs inicials era que, a més de lesionar l'amígdala, també quedaven afectades per la lesió algunes zones properes, com l'escorça entorínica i el pol temporal, que avui sabem que participen en la regulació de les conductes socials i en el processament de la informació emocional. Estudis més recents en primats no humans que han provocat lesions selectives de l'amígdala han mostrat que els animals amb aquest tipus de lesió mostren menys precaució a l'hora d'apropar-se a predadors potencials i mostren menys evitació inicial cap als éssers humans que no coneixen (fets molt inusuals en el cas de micos que no presenten lesió). Aquestes conductes es presenten especialment marcades en circumstàncies de novetat i de falta de familiaritat, la qual cosa concorda amb un paper de l'amígdala en el processament de la informació imprevisible i ambigua. En els estudis inicials, les lesions no selectives de l'amígdala generaven deterioracions greus de la conducta social dels animals, cosa que

donava com a resultat la pèrdua del seu estatus social i comportava, en última instància, l'ostracisme del grup, la qual cosa implicava una mort gairebé segura en la naturalesa. Avui sabem que les lesions selectives d'aquesta estructura provoquen deterioracions més subtils i complexes que semblen dependre d'altres factors (com, per exemple, el tipus d'interacció, el moment de la lesió, la grandària del grup social, etc.).

En éssers humans, hi ha un trastorn genètic que segueix un patró d'herència autosòmic recessiu (la malaltia d'Urbach-Wiethe) que produeix una degeneració bilateral de l'amígdala molt associada a una deposició anormal de calci. Un cas clàssic en la bibliografia mèdica és el que es coneix com el cas de S. M., una dona de vint anys que patia crisis epilèptiques greus. Inicialment es va creure que S. M. tenia un tumor cerebral que provocava l'epilèpsia. Però prompte comprovaren que les crisis eren generades per una atròfia bilateral que presentava a l'amígdala. S. M. patia la malaltia d'Urbach-Wiethe. L'exploració neuropsicològica de la pacient va mostrar que tenia una intel·ligència dins dels rangs normals, amb preservació de les diferents funcions cognitives i sense problemes motors ni sensorials o perceptius. La principal deterioració que mostrava la pacient estava relacionada amb el processament de la informació emocional. Inicialment es va poder comprovar que S. M. no semblava mostrar dificultats a l'hora de jutjar mitjançant fotografies les emocions que expressaven els rostres de diferents persones, tret que l'emoció expressada fos la de por. Si S. M. veia una fotografia d'un rostre que indicava clarament una reacció de por en la persona, era incapaç d'identificar-la com a tal. La pacient sabia que el rostre expressava algun tipus d'emoció, però li costava identificar que es tractava de la por. Semblava, doncs, com si fos incapaç de comprendre i entendre les reaccions de la por en el rostre de les persones. S. M. era capaç de descriure situacions que podrien provocar por a les persones, i també era capaç d'usar verbalment diferents conceptes per a descriure el que és la por. Així mateix, no presentava problemes a l'hora d'identificar la por per mitjà de la prosòdia (component emocional del llenguatge). A més de la incapacitat de reconeixement de la por a partir del rostre, S. M. tampoc no podia representar aquesta emoció mitjançant dibuixos. Quan se li demanava que dibuixés el rostre d'una persona que experimenta por, dibuixava la figura d'un bebè de quatre grapes. A partir del cas de S. M. sabem que la lesió bilateral de l'amígdala deteriora la capacitat de reconeixement de la por a partir del rostre. A més, S. M. afirmava que no havia sentit mai l'emoció de por; per això els investigadors van intentar mitjançant nombrosos (a vegades molt enginyosos) dissenys experimentals que la sentís: pretenien espantar la pacient, però no ho aconseguien mai. Finalment, van trobar que, en tancar a la pacient en una habitació hermètica, i reduir la quantitat d'oxigen mitjançant la inhalació de CO₂ al 35%, van aconseguir que se sentís espantada (encara que en eixir de l'experiment va comentar que "havia estat divertit", la qual cosa indica, atès que la pacient es trobava en un laboratori i sabia que no perillava la seua vida, l'ambigüitat de la por quant a emoció negativa

o positiva quan l'estimulació externa no amenaça la nostra supervivència). A partir d'aquest experiment, es va confirmar que a pesar que l'amígdala és l'estructura principal relacionada amb aquesta emoció, no és l'única del sistema nerviós relacionada amb la por, i es va fer una important distinció entre la por provocada per amenaces externes (processament per part de l'amígdala) i la por provocada internament per augment de CO₂ (processament per part d'algun suposat "centre de l'alarma davant l'asfíxia" localitzat en el tronc de l'encèfal).

L'ÍNSULA I EL FÀSTIC

Diferents estudis de neuroimatgeria funcional han posat de manifest que l'ínsula anterior resulta molt important per a detectar el fàstic en altres persones i també per a poder-lo experimentar. El 2003 es va informar d'una pacient (N. K.) amb lesions en l'ínsula esquerra que no reconeixia expressions de fàstic en altres persones, i també el mateix any es va descobrir que aquesta és la zona que s'activa quan els participants d'un experiment veuen expressions de fàstic en el rostre d'altres persones i quan oloren un estímul repugnant (dels que fan fàstic a la majoria de persones, com ara brossa putrefacta o excrements). Ara bé, és important considerar que el fàstic és una experiència polifacètica que pot afectar diversos aspectes de la vida. Així, s'ha proposat la hipòtesi d'una arquitectura neurocognitiva particular en la representació cerebral de tres dominis de fàstic: a) un domini referit a l'experiència personal i subjectiva del que s'anomena "nucli fastigós" o "fàstic essencial", per exemple quan olorem una cosa putrefacta; b) un altre domini referit a la repugnància social, és a dir, la sensibilitat a les expressions de fàstic d'altres persones; i c) un altre domini referit a la repugnància moral, és a dir, la sensibilitat a les violacions ètiques de la comunitat. S'ha suggerit que l'ínsula podria ser l'estructura *hub* que uneix els tres dominis de la sensibilitat al fàstic, mentre que altres regions cerebrals poden processar facetes específiques d'aquesta experiència multidimensional. Per exemple, l'estriat (part dels ganglis basals) tindria un paper afegit quant al processament del fàstic essencial i social, però no tant quant al fàstic moral, mentre que l'escorça prefrontal intervindria més en el fàstic moral (açò té molt de sentit, ja que, com veurem en profunditat més endavant, l'escorça prefrontal és bàsica per a la integració de les normes morals i ètiques de la comunitat).

EL CINGULAT ANTERIOR I LA TRISTESA

L'escorça del cingulat pertany al sistema límbic i va intercanviant informacions amb regions de l'escorça frontal i altres regions del sistema límbic. La seua estimulació elèctrica produeix tant sentiments positius com negatius, encara que el conjunt de les investigacions (incloent-hi estudis amb ressonància magnètica funcional) sembla indicar que està més involucrada amb els sentiments de tristesa, angoixa i patiment. Es coneix que el cingulat anterior s'activa davant el rebuig social (per exemple, si altres éssers humans ens exclouen d'un joc sense motiu) i també s'activa durant l'experiència subjectiva de dolor físic (per tant,

sembla que el dolor emocional i el físic tenen una relació de processament neural comuna en aquest centre neural). A més, la lesió del cingulat genera una pèrdua o bé una disminució de la conducta motora voluntària i de la motivació, i provoca mutisme i acinèsia. El mal funcionament del cingulat seria, doncs, responsable de l'apatia i abúlia que s'observa en els pacients amb trastorns afectius, especialment depressió greu. Segons alguns investigadors, el cingulat representa un punt de confluència de processos emocionals, atencional i de memòria, i influeix així sobre la presa de decisions (especialment aquelles decisions que tenen un contingut moral i ètic, i que depenen en part d'emocions i generen un conflicte a la persona). De fet, sembla que quan en una presa de decisions la utilitat d'una decisió entra en conflicte amb el component emocional d'aquesta, s'activa el cingulat anterior. Així, també s'ha trobat que l'activitat del cingulat anterior correlaciona amb la canalització de l'atenció cap a l'interior de la persona (la qual cosa podria resultar positiva o negativa segons les circumstàncies: considere el lector la sana autoreflexió *versus* l'excés de concentració en els problemes propis)

EL CÒRTEX PREFRONTAL I EL CONTROL DE LES EMOCIONS

Els investigadors coneixen des de fa temps el paper que té el còrtex (o escorça) prefrontal en el control de les emocions, i sobretot una zona concreta: l'escorça orbitofrontal. Se sap que aquesta zona influeix en les respostes emocionals organitzades per l'amígdala i en les respostes fisiològiques que hi són organitzades per aquella. L'orbitofrontal es pot també dividir en la part lateral i la ventromedial, i sembla que tenen funcions lleugerament diferents, com veurem després.

Tenim molta informació d'aquesta àrea pels estudis de lesions tant en animals com en humans. En els primats la seua extirpació redueix les respostes emocionals i deixa l'animal més tranquil i també indiferent a les conseqüències dels seus actes. En humans tenim informació a partir del cas de Phineas Gage i també a partir dels estudis amb lobotomia que es van realitzar al llarg de totes les dècades dels quaranta, cinquanta, i fins entrats els seixanta.

Tal vegada el cas de dany cerebral (o un d'aquests) més famós de la història és el de Phineas Gage, un treballador del ferrocarril que va patir un aparatós accident el 13 de setembre de 1848. En aquell moment, la seua feina consistia a volar roques amb explosius per a permetre així el pas de les vies de tren, i necessitava per a això col·locar pólvora i sorra en un forat perforat en la pedra. Lamentablement, un error en el procediment va fer que, quan aquest obrer intentava compactar la pólvora col·locada en la cavitat utilitzant una barra de metall, saltés una espurna. L'explosió de la mescla es va produir a escassos centímetres de la cara del jove i, com a resultat, la barra de metall d'un metre de longitud i uns tres centímetres de diàmetre li va travessar el crani des de davall. Phineas Gage va recobrar la consciència uns minuts més tard amb un forat que

traçava una diagonal des d'una de les seues galtes fins a la part superior del cap, just damunt del front. Gran part dels seus lòbuls frontals del cervell havien desaparegut. No obstant això, Gage no sols va sobreviure a aquesta experiència, sinó que va ser capaç de recobrar la major part de les seues habilitats mentals (atenció, llenguatge, memòria...). Però, encara que objectivament no semblava tenir dèficits intel·lectuals ni de moviment significatius, la seua personalitat havia canviat arran de l'accident: Phineas Gage ja no era exactament "el mateix". Es transformà en una persona amb mal geni, fàcil d'irritar, donat als insults, amb propensió al malbaratament i amb una visió molt a curt termini de la vida. Era, en general, una persona impacient i irreverent, que es deixava portar per desitjos fruit d'un capritx i que pensava poc en els altres. Va deixar la feina i la família, i va viatjar sense rumb, guanyant-se la vida exhibint el seu cas en circs i similars. Dotze anys després, el 21 de maig 1860, Gage va morir després d'una crisi epilèptica. En 1868 el Dr. Harlow publica el cas, descrivint per primera vegada els canvis de personalitat experimentats per Gage després de la lesió. El cas de Gage va constituir un tràgic experiment natural que va permetre corroborar que el còrtex prefrontal no és una àrea no-funcional del cervell (com es pensava fins aquest moment). Avui dia es creu que el canvi de personalitat de Phineas Gage pot ser, en realitat, un exemple de síndrome prefrontal. Com sabem, el prefrontal té un important paper en les funcions executives, i a l'hora de vincular motivacions presents a objectius futurs, la qual cosa inclou la possibilitat de situar les metes a llarg termini, la capacitat per a renunciar a recompenses immediates en favor de projectes més ambiciosos, i la facultat de tenir en compte les conseqüències que els actes propis tenen sobre la gent que ens envolta i, en general, la societat. Això explicaria que el nou estil de comportament de Phineas Gage semblés en alguns aspectes al repertori de conductes esperables en algú amb personalitat psicopàtica. Com veurem en el tema següent, els psicòpates també semblen mostrar dinàmiques d'activació neuronal en els lòbuls frontals diferents de la resta de la població, però en el cas de Gage això seria produït per la reorganització de les neurones després d'haver-se lesionat.

Quant a la intervenció coneguda com a lobotomia, que ja ha deixat de practicar-se i que es recorda com un episodi fallit de la història de la psiquiatria, la seua història començà a partir que es van comunicar els resultats de l'extirpació bilateral del lòbul frontal en micos, i també d'altres estudis clínics que mostraven que l'extirpació del frontal en humans amb tumors tampoc semblava provocar deterioració intel·lectual. En llegir aquestes dades, el neuropsiquiatre portuguès Egas Moniz va proposar la hipòtesi que lesionar aquesta estructura podria tenir beneficis en pacients psiquiàtrics amb excés de depressió i ansietat patològica. La lògica de l'operació era que, ja que deixava més tranquils i indiferents els animals, seria terapèutica en aquells pacients amb un excés d'autocàstig i culpabilitat. La primera intervenció que es va fer va ser en 1935, i es va denominar leucotomia, ja que es tractava de perforar el crani i, utilitzant un aparell anomenat *leucotom* (aparell que més tard es va estilitzar i es coneixia

popularment com a “picador de gel”), operar amb petits talls en el teixit del prefrontal. A partir d’una petita sèrie de casos, Moniz va informar la comunitat científica que aquesta intervenció no sols no tenia efectes secundaris, sinó que era capaç de revertir molts dels símptomes psiquiàtrics que incapacitaven els pacients. Aquest fet va popularitzar la tècnica de tal manera que, en els anys 40 i a l’altre costat de l’Atlàntic, el metge Walter Freeman va simplificar la intervenció d’Egas Moniz, la qual va passar a dir-se «lobotomia». A partir de 1946, Freeman va introduir la lobotomia transorbital, com a mètode ambulatori, que consistia a desconnectar l’escorça prefrontal de la resta del cervell mitjançant la inserció, per l’òrbita ocular, d’una vareta afilada. Així, s’evitava la trepanació del crani i la intervenció es podia fer en la mateixa consulta ambulatoria en menys de 15 minuts. Aquest tractament es va aplicar en milers de persones. Les irreparables lesions cerebrals que els va produir són un trist exemple dels errors comesos en nom de la medicina. Temps després van sorgir els estudis que descrivien els efectes secundaris de l’operació: afebliment de respostes afectives, conductes socials no apropiades al context, no anticipació de les conseqüències dels actes, amoralitat i canvis en la personalitat, a part del risc vascular de l’operació i d’altres com desenvolupament d’epilèpsia posttraumàtica per l’operació. Des dels anys cinquanta, el nombre de lobotomies va disminuir de manera progressiva, per la seua falta de precisió i pels efectes col·laterals esmentats. També per l’inici dels psicofàrmacs tipus haloperidol. No obstant això, Freeman va continuar aplicant la tècnica fins a 1967, fins i tot en pacients menors d’edat i, en alguns casos, sense el coneixement o l’autorització de l’afectat.

A-1.3 Estrès i salut

La paraula estrès s’usa com a verb i com a substantiu. Pot referir-se tant a les situacions com a la resposta de la persona. L’estressor és l’estímul que produeix estrès. A més, l’estrès com a tal no és una malaltia: les últimes versions del DSM i la CIE-1 parlen d’un trastorn adaptatiu. Perquè “l’estrès” siga considerat una malaltia s’han de donar símptomes emocionals i/o conductuals en resposta a un fet estressant identificable dins dels tres mesos següents de l’aparició del fet estressant.

Una teoria molt antiga però encara acceptada per a descriure’l és l’anomenat “síndrome general d’adaptació”, descrit per Hans Seyle el 1952. Per a Seyle l’estrès és la resposta no específica del cos a qualsevol demanda que li posen, que pot ser causada també per estímuls agradables (ex. viatge). El que compta és l’exigència de la demanda. La resposta del cos a l’estrès són canvis adaptatius a curt termini (que fins i tot poden ser beneficiosos com després veurem), però si la resposta es manté molt de temps (passant a ser estrès crònic) deixa de ser adaptativa i es transforma en patològica. De fet, Seyle va introduir tres etapes o fases en la resposta d’estrès: primer tindriem la reacció d’alarma a curt termini, que seria la reacció lògica i natural que té un organisme quan alguna situació representa una amenaça a la seua homeòstasi (equilibri), la reacció pot posar a

prova les defenses i fins i tot, durant un curt període de temps, fer que augmente la seua fragilitat (això dependrà de l'estat de partida de l'organisme, del seu sistema immunitari i de la seua salut), però, de seguida, i en circumstàncies òptimes de salut, l'organisme s'enfortirà i evolucionarà a un estat de resistència, dissenyat per l'evolució per a enfrontar (i superar) el perill extern amenaçant. Ara bé, si aquesta amenaça es manté en el temps (o, en la nostra espècie, malauradament s'imaginem que el perill és encara prop, encara que no siga real) llavors l'organisme entra en el que es coneix com a estat d'esgotament, en què les defenses baixen i poden aparèixer malalties degudes a l'estrès.

RESPOSTA BIOLÒGICA A L'ESTRÈS

Les persones que viuen una circumstància potencialment estressant poden desencadenar l'activació de la resposta d'estrès, que provoca una alteració en el sistema fisiològic. Aquesta resposta, i tot el procés que es desenvolupa en el temps, tindrà un efecte o altre sobre la malaltia; efecte que és molt variat en la població i segons diferències individuals. De fet, un repte actual de la psicologia de la personalitat és establir les connexions entre diferents personalitats amb l'estrès, per exemple la personalitat tipus A i la seua disponibilitat a patir una resposta d'estrès no adaptativa i greu (però això és una altra història... i en aquesta assignatura sols parlarem dels aspectes fisiològics, no de personalitat).

La via fisiològica directa que connecta els esdeveniments vitals estressants i la malaltia és constituïda en primera instància pel SNA (sistema nerviós autònom) concretament la branca del simpàtic, i per l'HHA (eix hipotàlem hipòfisi adrenal), en una doble resposta fisiològica. Si bé la resposta és doble, una de les dues predomina en el temps com ara veurem. La primera via, la del sistema nerviós simpàtic (SNA) és responsable que s'allibere adrenalina des de la medulla adrenal i també noradrenalina: aquesta és la via més ràpida i amb efectes curts en el temps. La segona via, l'hormonal, parteix de l'hipotàlem amb l'alliberació de CRH (hormona alliberadora de corticotropina) que estimularà la hipòfisi perquè allibere ACTH (hormona adrenocorticotròpica, o corticotropina, són noms sinònims), i ja aquesta ACTH estimularà l'escorça suprarenal perquè allibere els glucocorticoides, dels quals en la nostra espècie el més important és el cortisol. Aquesta segona via és més lenta i té uns efectes més llargs en el temps. És interessant assenyalar que les dues vies es retroalimenten entre si. Tant l'adrenalina com el cortisol tenen efectes globals en l'organisme, destinats a desenvolupar la resposta de "lluita-fugida", que és la resposta amb la qual l'organisme enfronta els perills de l'exterior, és a dir, la resposta d'estrès: la freqüència cardíaca i la pressió arterial (tensió) augmenten per a poder enviar més oxigen a la musculatura (es tracta d'activar el cos, posar-lo en tensió, en alerta i en disponibilitat per a l'actuació immediata si cal), els pulmons demanen més oxigen per al cos i per al cervell, la glucosa emmagatzemada s'allibera per a donar més energia al cos, el sistema immune s'activa i envia cèl·lules especialitzades per a combatre als patògens, i algunes funcions de l'organisme

s'interrompen durant períodes d'estrès: es pot observar un alentiment de la digestió i també una pausa en el sistema reproductiu. Tota aquesta resposta fisiològica s'aconsegueix amb l'alliberament addicional (induït pels dos sistemes anteriors) d'altres substàncies com ara per exemple glucagó (responsable de l'augment de la glucosa en sang), endorfines (que són molt importants perquè ens produeixen menys percepció del dolor), vasopressina (responsable de la retenció de líquids i hipertensió) i altres.

ESTRÈS I SISTEMA IMMUNITARI

Ara bé, com dèiem, l'estrès pot tenir efectes adaptatius, sempre que es pugui garantir la condició que no s'allargue massa en el temps. L'estrès pot potenciar el sistema immunitari de manera positiva, per a protegir l'organisme. Per a entendre açò bé, s'ha d'explicar breument la funció del SI en l'estrès: la inflamació és la clau. La inflamació és la primera reacció dels teixits del nostre organisme per a aïllar i destruir els agents patògens: augmentar el volum i la temperatura dels teixits. La inflamació és la primera resposta general de l'organisme davant d'una agressió (com per exemple l'estrès). En un primer moment, un baix nivell d'inflamació pot ajudar l'organisme: l'estrès agut (de curt termini) prepara el SI per a fer front a demandes de l'estressor: hi ha evidències que mostren un augment de la rapidesa en la curació de ferides i una major resistència a les infeccions i els tumors justament després d'un esdeveniment estressant (és interessant per exemple alguna prova que s'ha fet amb tatuatges i augment de la immunitat cel·lular justament després de fer-se'l). En qualsevol cas, els investigadors en aquesta etapa tampoc volen parlar exactament de potenciar recursos, sinó més aviat que apareix una redistribució dels recursos del SI: un augment de la defensa innata (augment de cèl·lules NK i de fagòcits), una major immunitat cel·lular en la pell com ja hem comentat, i també una potenciació i alliberament d'interleucines IL1 i IL6 (les IL, interleucines, o simplement citocines, són unes proteïnes que potencien el SI, ja que ajuden que les seues cèl·lules, per exemple els limfòcits, es diferencien i maduren) induïdes pels glucocorticoides (cortisol). Tot açò pot ser positiu en un primer moment per a una defensa eficaç, però sempre en funció d'una dosi temporal d'estrès. Quan la persona pateix una cronificació de l'esdeveniment estressant, la reacció del SI deixa de ser una defensa i passa a ser un risc per a l'organisme (a algú li sona la frase *tempesta de citocines?*). En disminuir la competència del SI, moltes vegades a causa d'una sobreactivació, que és el responsable de detectar i neutralitzar els agents patògens biològics com ara bacteris i virus, la salut del cos és compromesa. Avui en dia s'accepta que una resposta de baix grau d'inflamació generalitzada pel cos de manera crònica pot representar un risc silenciós de malaltia, i s'han desenvolupat algunes proves bioquímiques per a identificar-la (per exemple amb una analítica de proteïna C reactiva).

RESPOSTA D'ESTRÈS I SALUT

Si generem una emoció negativa en el cervell, ens posarem en situació d'alarma, perquè percebem una amenaça o perill, siga real o percebuda per l'individu. En resum del que s'ha dit abans, s'envia un senyal a l'hipotàlem, que regula les funcions vitals a través del SNA-S i del sistema neuroendocrí, i aquest fet produeix un augment de l'adrenalina i el cortisol, altrament conegut com a resposta d'estrès. Aquests canvis afecten el metabolisme i el funcionament de pràcticament tots els sistemes de l'organisme, com per exemple la hiperactivació del sistema cardiovascular, augmentant la pressió arterial, la freqüència cardíaca i els àcids grassos en la sang. Una vegada més, el que té importància ací és la durada en el temps de l'esdeveniment (o bé la durada en el pensament de la persona, o la durada de l'emoció negativa...). Si es transforma en crònic, cada un dels sistemes afectats per la resposta d'estrès podrà sofrir i desenvolupar malalties.

La resposta d'estrès endocrina (hormonal) i del metabolisme allargada en el temps ens podrà dur miopatia (desgast muscular), fatiga i diabetis (per acumulació de glucosa —sucre— en la sang que no arribem a utilitzar, per això l'exercici és terapèutic per a les persones amb estrès, que així poden “cremar” més quantitat d'aquesta glucosa). La resposta cardiovascular d'estrès mantinguda de manera crònica facilita el dany a l'interior de les artèries i el dipòsit de les plaques grasses (ateromes) en aquestes (ateroesclerosi), les quals redueixen el diàmetre dels vasos sanguinis, amb el perill que aparega la hipertensió i el dany en el múscul cardíac (inclòs l'infart). La resposta gastrointestinal d'estrès durant molt de temps pot transformar-se en problemes crònics en el ritme de defecació, i també úlceres gastrointestinals (per manca dels fluids necessaris per a digerir) i a vegades combinacions amb patologies autoimmunes com ara el còlon irritable. La resposta reproductiva d'estrès sostinguda en el temps pot dur a un estat d'anovulació (amb infertilitat transitòria durant el període d'estrès), ja que l'eix hormonal reproductiu es veu inhibit per l'eix hormonal adrenal de l'estrès, i també pot aparèixer impotència o ejaculació precoç (aquests són més aviat efectes sexuals i no reproductius). La resposta respiratòria d'estrès, que és la hiperventilació crònica, per la necessitat que té el cos d'inspirar més oxigen, pot ressecar el sistema respiratori i produir una tos nerviosa constant, i també el desenvolupament d'asma en alguns individus susceptibles. La resposta alterada del sistema immunitari deguda a un estrès crònic ja l'hem comentada abans, i afegim sols que una descoordinació del SI provoca immunosupressió, que pot ser lleugera o fins i tot més greu, deixant la persona a l'abast de malalties infeccioses variades (qui no ha patit alguna vegada un refredat justament després dels exàmens i de diverses setmanes d'estudi i esforç?). La resposta d'estrès davant el dolor també és interessant: ja hem comentat abans que en un primer moment s'alliberen endorfines, que disminueixen la percepció del dolor, i que això pot ser beneficiós segons la

circumstància, però, amb el temps, aquestes endorfines deixen de produir-se amb la quantitat necessària per al cos (que és cada vegada més gran) i així, doncs, el que apareix de rebot són miàlgies, dolors inespecífics, migranyes i mal de cap, o de coll o d'esquena, crònic. Finalment, s'està estudiant molt en els darrers temps l'efecte de l'estrès crònic (que pateixen per exemple els cuidadors de malalts amb malalties degeneratives) en el cervell, i ja sabem que un estrès important en intensitat i a més prolongat en el temps pot produir una mort neuronal especial anomenada "per excitotoxicitat". En aquest fenomen intervenen els glucocorticoides, especialment el cortisol, i també el glutamat, els receptors NMDA, i l'excés de calci a dins de les neurones, que porta a l'alliberament de radicals lliures (molècules que ataquen la membrana i altres parts de la neurona fins que la destrueixen), i afecta especialment les neurones de l'hipocamp, amb la conseqüència de l'afectació de la memòria quasi assegurada.

En resum, els humans hem d'evitar que la resposta d'estrès es faça crònica en el nostre organisme, ja que les seues conseqüències són clarament negatives per a la salut. Encara que en aquest apartat s'haja parlat sols del tema des d'una perspectiva biològica, és important mencionar ací que els psicòlegs han fet molta tasca per a millorar la resposta d'estrès, almenys aquella part que les persones poden controlar, per exemple amb meditació o altres tècniques cognitives i conductuals.

TEMA 2) AGRESSIÓ I CONDUCTA AGRESSIVA

A-2.1 L'agressió des d'una perspectiva psicobiològica

L'agressió o la violència no estan contemplades en els manuals classificatoris de psiquiatria com un trastorn específic. La definició que es fa del terme agressió en el DSM-IV és la següent: "agressió és una conducta intencionadament dirigida a provocar un mal físic a uns altres". Clarament, el que importa ací és la intenció.

En aquest tema seguirem la definició d'agressió i la classificació de conducta agressiva de Moyer (*Violence and aggression: A physiological perspective*, by K.E. Moyer. New York: Paragon House, 1987), que té l'origen en l'observació animal. Segons aquest autor, podem definir-la així: "L'agressió és una conducta que involucra l'intent d'infligir un dany o de comportar-se de manera destructiva cap a un altre organisme". Com es pot observar, la variable més important en ambdues definicions és la intencionalitat (és a dir, s'exclouen aquells actes accidentals que poden lesionar un altre individu). La intencionalitat d'una conducta agressiva porta el desig de danyar, ridiculitzar o impedir l'accés a un recurs i converteix a la mateixa conducta en el punt final de la motivació. La conducta agressiva ha de ser una conducta lesiva. Quant a la classificació en diversos tipus d'agressió, que veurem en el punt següent, la de Moyer és una classificació funcional, i es postula que cada una té un substrat neurobiològic diferent.

Per altra banda, és interessant fer una distinció entre l'agressivitat i l'assertivitat. La primera és un estat que reflecteix la facilitat amb què pot produir-se agressió. És un estat, no és un acte agressiu aïllat. En la segona, l'individu assertiu duu a terme les accions dins de les normes socials, i defensa el jo sense agressió. És important reflexionar sobre el fet que, en algunes ocasions (totes les situacions que impliquen defensa pròpia per a la supervivència) no n'hi ha prou de mostrar-se assertiu i que, malauradament, algunes vegades els humans han de posar-se agressius per necessitat (agressió defensiva) i és per això que alguns neurobiòlegs defensen que la conducta agressiva té una base adaptativa i evolutiva, i per això persisteix en el patrimoni genètic. Aquest punt de vista no està lliure de polèmica.

A-2.2 Classificació de la conducta agressiva

La primera distinció general i important que cal fer és diferenciar entre l'agressió intraespecífica: seria aquella que es produeix entre membres d'una mateixa espècie, i l'agressió interespecífica: seria aquella que es produeix entre membres de diferents espècies, on hi ha un depredador i una presa (aquesta conducta agressiva també pot ser anomenada predatòria).

AGRESSIÓ EN ANIMALS

En els animals s'han pogut estudiar molt bé els diferents tipus de conducta agressiva, ja que el seu comportament és molt més ritualitzat que el dels humans. Hi ha unes eines de laboratori per a la recerca de la conducta animal que es diuen etogrames, que consisteixen en un catàleg o inventari de comportaments o accions exhibides per un animal, i que s'han utilitzat molt en etologia. Els comportaments en un etograma generalment es defineixen com a mútuament excloents i objectius, i eviten la subjectivitat i la inferència funcional quant al seu possible propòsit. Quant al comportament agressiu de les rates, es pot consultar l'etograma de Martínez *et al.* (*Psicològica, 1991. Análisis etoexperimental de la conducta agonística en ratones*) per a observar les diferents categories conductuals mitjançant les quals podem quantificar si es produeix amenaça, atac, defensa, submissió o fugida.

Seguint l'esquema de Moyer, en els animals es distingeixen els següents tipus de conductes agressives:

1. Agressió predatòria, en resposta a un ésser viu que serveix de presa.

- Són conductes d'atac dirigides cap a les seues preses naturals amb un patró de conducta fred i no emocional.
- La principal intenció és satisfer necessitats fisiològiques (aliment).
- No hi ha grans diferències de sexe.
- Té propietats de reforç.
- Factors que la fomenten: més gana, menys por, més experiència prèvia.

2. Agressió entre mascles, en resposta a la proximitat d'un mascle estrany.

- Es coneix també com a agressió social perquè l'estímul és la presència d'un altre mascle coespecífic no familiar en el terreny de l'atacant (és una agressió territorial).
- El patró de conducta és estereotipat i ritualitzat, que no tendeix a matar, sinó que més aviat és competitiu.
- Factors que la fomenten: feromones (són en els orins, i són controlades per la testosterona)

3. Agressió induïda per la por, consecutiva a sentir-se atrapat i precedida per intents de fugida.

- L'estímul és una amenaça de la qual no es pot fugir.
- El patró de conducta és no ritualitzat (es dirigeix cap a zones vitals).
- És defensiva, amb un atac molt vigorós, que produeix un dany seriós a l'atacant.
- Té un alt component afectiu (emocional).
- Sempre va precedit d'intents d'escapar i solament apareix quan s'han esgotat les possibilitats d'escapar.

4. Agressió irritativa, en resposta a un ventall de circumstàncies com el dolor, la frustració o la deprivació. Pot estar dirigida a éssers vius o a objectes.

- L'estímul és alguna cosa nociva o desagradable.
- El patró de conducta és no ritualitzat (es dirigeix cap a zones vitals).
- Pot ser desencadenada gairebé per qualsevol estímul.
- Es descriu com a ira o còlera.
- No va precedida per intents d'escapar, a diferència de la induïda per la por.

5. Agressió maternal, en resposta a la proximitat d'un individu potencialment perillós per a les cries.

- Desencadenada per un animal estrany (de la mateixa o diferent espècie) prop de les cries.
- Patró de conducta no ritualitzat, és defensiva.
- Apareix ja durant la gestació.
- Aconsegueix el seu punt més alt durant la primera meitat del període de lactància, i va disminuint progressivament fins a desaparèixer al final de la lactància.

AGRESSIÓ EN HUMANS

En nosaltres no és possible diferenciar amb tanta nitidesa els diferents tipus d'agressió a partir de la base dels nostres patrons de resposta. Els humans presentem pocs patrons de conducta provocats de manera automàtica (estem molt contaminats per la influència de l'aprenentatge i la cultura) i l'ús d'utensilis complica més qualsevol mena de classificació empírica. A més, els diferents tipus

d'agressió interactuen els uns amb els altres i també amb altres estats emocionals.

Una classificació possible de l'agressió en humans:

1. Agressió emocional o afectiva

- La principal causa és la frustració.
- És perillosa quan no es controla.
- Igual que l'agressió irritativa en animals

2. Instrumental, que és una resposta apresada per a obtenir un reforç no directament relacionat amb l'agressió

- Té una finalitat a curt o llarg termini.
- Molt influïda per l'aprenentatge.
- Sense fort component emocional (a sang freda)

3. Sexual

- L'estímul és el desig o impuls sexual.
- És susceptible de tractament (castració, veure més endavant).
- Importància de la dominància cap a l'altre.

4. Induïda per la por

A-2.3 Estructures neurals de la conducta agressiva

Des d'una perspectiva biològica, la conducta agressiva pot ser el reflex de:

1. un augment dels impulsos agressius,
2. un augment de la reactivitat emocional als estímuls ambientals, i
3. un dèficit dels mecanismes inhibitoris de la conducta (control de l'impuls).

Probablement, cadascun d'aquests fenòmens és regulat per sistemes biològics diferents, possiblement interrelacionats, i dona lloc a manifestacions agressives particulars. La recerca dels fonaments biològics d'aquests fenòmens s'ha orientat en dues direccions: la localització neuroanatòmica dels sistemes encarregats de la regulació de l'agressivitat, i els processos neuroquímics relacionats amb les seues manifestacions.

Atenint-nos a la neuroanatomia, la regulació de l'expressió de les conductes agressives està localitzada, segons indiquen la majoria de les troballes, en estructures tant de tipus subcortical (sobretot límbiques) com de tipus cortical (en els lòbuls frontals i temporals).

Hi ha una sèrie d'estructures subcorticals que s'han associat amb l'ocurrència de conducta agressiva (o bé d'agressió defensiva) quan són estimulades, com ara l'amígdala, l'hipotàlem lateral, i també l'àrea tegmental ventral i la substància grisa periacueductal (ambdues al tronc de l'encèfal). A més, es coneix un augment dels impulsos agressius amb els trastorns d'origen epilèptic focalitzat al nivell cortical del lòbul temporal, sobretot a l'extrem anterior.

Per la seua banda, els mecanismes més clarament relacionats amb la inhibició o control dels impulsos semblen preferentment localitzats en àrees corticals prefrontals, en particular en zones orbitofrontals i frontomedials. En aquestes àrees hi ha neurones que es disparen específicament durant la inhibició activa d'una resposta condicionada. L'escorça prefrontal modula (pot inhibir) els circuits subcorticals comentats abans. Si es lesiona, es pot produir el trastorn antisocial de personalitat (inadaptació a les normes socials, impulsivitat, irritabilitat, indiferència...) amb pèrdua general de les inhibicions. De manera interessant, les àrees 6, 9 i 10 de l'escorça prefrontal semblen ser les úniques que projecten directament a les regions del rafe dorsal en el tronc de l'encèfal (el rafe proporciona la innervació serotoninèrgica a tot el còrtex i al sistema límbic, i la serotonina sembla ser molt important per a controlar l'agressivitat, com veurem a continuació). Finalment, les recerques més actuals han relacionat algunes àrees del prefrontal amb uns certs aspectes de la conducta prosocial (ètica i moral) com, per exemple, l'activitat i integritat del cingulat anterior s'ha relacionat amb l'empatia; les lesions de l'orbitofrontal afecten els sentiments de remordiment (els anul·len); el prefrontal ventromedial és molt important per a la presa de decisions basades en l'ètica, mentre que el prefrontal ventrolateral és imprescindible per a una correcta inhibició de la conducta socialment no adequada. Per part seua, el prefrontal dorsolateral sembla que té a veure amb els aspectes més pragmàtics i menys emocionals de les decisions i el raonament.

A-2.4 Bioquímica de l'agressió

Alguns sistemes de neurotransmissió cerebrals semblen jugar un paper important en les manifestacions agressives. El primer indicador biològic que es va relacionar amb l'agressivitat va ser l'activitat de la monoaminoxidasa (MAO) disminuïda, que es va trobar en individus violents. No obstant això, també es troba disminuïda en subjectes impulsius no violents, com els ludòpates, i en individus cercadors de sensacions com els matadors de bous. És probable, per tant, que la disminució de l'activitat MAO estiga relacionada més amb una disminució de la capacitat per a controlar els impulsos que amb la conducta agressiva pròpiament dita.

SEROTONINA

El neurotransmissor més exhaustivament investigat en les conductes agressives ha estat la serotonina. En estudis amb animals s'ha demostrat que els antagonistes serotoninèrgics indueixen les conductes agressives mentre que els agonistes la inhibeixen. En humans, el primer indici de la implicació serotoninèrgica va ser trobat en conductes autoagressives en un estudi de 1976, en el qual van trobar nivells disminuïts del metabòlit 5-HIAA en pacients suïcides. Posteriorment, aquesta disminució de l'activitat de serotonina s'ha demostrat també en els individus amb història d'agressions físiques o de piromania, així com en adolescents amb història de conductes cruels cap als animals. La reducció del 5-HIAA sembla correlacionar-se específicament amb una agressivitat més aviat impulsiva i no amb l'agressivitat premeditada (instrumental), de la mateixa manera que s'associa preferentment a les conductes obertament agressives enfront de l'agressivitat encoberta de conductes com el xantatge.

Altres neurotransmissors implicats en les conductes agressives poden ser la dopamina i la noradrenalina. L'estimulació dopaminèrgica produeix conductes agressives en rates, mentre que l'antagonisme dopaminèrgic inhibeix l'agressivitat. S'ha suggerit que la hipoactivitat serotoninèrgica es relaciona amb la impulsivitat i la irritabilitat, mentre que l'activitat noradrenèrgica marcaria la direcció de l'agressivitat. Una activitat de noradrenalina augmentada junt amb un dèficit de serotonina podria ocórrer en els individus amb trastorns impulsius de la personalitat i seria responsable d'una agressió dirigida cap al medi. Quan la disminució de serotonina es combina amb una disminució de l'activitat de noradrenalina, com ocorre en els pacients depressius, l'agressivitat es dirigeix cap al mateix subjecte.

TESTOSTERONA

Les hormones sexuals, en particular la testosterona, han estat relacionades amb la presència d'una major agressivitat, fonamentalment en els estudis amb animals. En humans, les concentracions elevades de testosterona s'associen amb una major sociabilitat i impulsivitat, però no directament amb una major agressivitat (no és una relació simple). No obstant això, les observacions clíniques en pacients amb síndromes de feminització i de masculinització suggereixen que l'androgenització excessiva podria acompanyar-se d'una agressivitat més elevada. A més, les taxes d'homicidi, suïcidi i agressió són majors en el sexe masculí, i la testosterona podria exercir un paper important en el desenvolupament d'aquests comportaments. En els animals, i en la majoria d'espècies, els mascles són més agressius que les femelles. En els mascles l'agressió apareix o es reforça en la pubertat i en l'època de reproducció (per més testosterona).

En un estudi recent de revisió (Delgado *et al.*, «estosterona y homicidio: aspectos neuroendocrinos de la agresión». Rev. Fac. Med. 2020) dels 66 estudis inclosos, més del 50% van associar el comportament agressiu o homicida amb nivells elevats de testosterona, hormona que podria modular l'activitat de les vies cerebrals serotoninèrgiques i dopaminèrgiques involucrades en el comportament agressiu per mitjà de receptors androgènics i estrogènics. Es van trobar relacions significatives entre ús d'esteroides anabòlics i homicidi, i entre testosterona circulant en dones i trets de personalitat antisocial. Així mateix, es van observar canvis de concentracions sèriques de testosterona en subjectes amb tendències suïcides. La conclusió de l'estudi fou que la informació trobada en la revisió suggereix que sí que hi ha una associació entre els nivells de testosterona i el desenvolupament de comportaments agressius, homicides i suïcides.

TESTOSTERONA, CASTRACIÓ I AGRESSIÓ

La castració química és un terme utilitzat per a descriure els medicaments destinats a reduir la libido i a reduir l'activitat sexual en general, amb la intenció d'impedir que els violadors, pederastes i altres delinqüents sexuals reincidisquen.

En la castració química no s'ocasiona un canvi físic permanent en el cos. S'administren diferents medicaments, per exemple *Depo Provera*, que normalment són progestàgens aprovats per la FDA per al control de la natalitat, que sufoquen (en teoria) la conducta sexual dels delinqüents sexuals per mitjà de la reducció dels nivells de testosterona en els homes en disminuir els nivells d'andrògens en el torrent sanguini. Això, en teoria, redueix les fantasies sexuals compulsives d'alguns delinqüents sexuals. Els efectes secundaris de la droga han estat rars i es creu que són totalment reversibles amb la interrupció del tractament. La castració química com a mètode terapèutic ha estat i és molt polèmica. A causa de la demanda pública per a reduir el nombre de delictes sexuals, ha estat proposada com una alternativa reversible, incruenta i amb menys efectes col·laterals que la castració quirúrgica. Però els estudis realitzats no aconsegueixen confirmar que la castració resulte un mètode eficaç en la lluita contra els agressors sexuals. En recerques recents sobre delinqüents sexuals castrats, es va comprovar que molts continuaven amb les seues pràctiques i desitjos sexuals, i fins i tot alguns violadors eren més actius després de la seua castració (per exemple utilitzant eines amb les víctimes en compte del penis). Aquests estudis van tenir com a conseqüència que la castració, siga quirúrgica o química, haja estat abandonada com a mètode acceptable de tractament en la majoria dels països.

A-2.5 Conducta prosocial i agressió patològica

A banda d'estudiar la conducta agressiva, tant en animals com en humans, des del punt de vista adaptatiu i filogenètic, els investigadors tracten d'explicar i de

buscar les bases neurobiològiques del que podríem dir que són dues situacions diferents, en els extrems del que seria la conducta agressiva ordinària. Per una part, el contrari de la conducta agressiva, el que s'anomena conducta prosocial, té alguna base biològica?, podem dir que estem preparats biològicament per a fer "el bé"? I, per altra banda, l'extrem oposat, que seria aquell tipus de conducta agressiva que no pot explicar-se (almenys completament) per cap de les raons esmentades abans. Seria aquesta conducta agressiva extrema, patològica, que és pròpia d'un tipus d'alteració de la personalitat que s'anomena psicopatia.

CONDUCTA PROSOCIAL

Encara que no existeix una definició universal del concepte de conducta prosocial, el consens la defineix com un repertori de comportaments de caràcter social i positiu cap als altres. Una proposta de definició afirma que tota conducta social positiva s'efectua per a beneficiar un altre en presència (o no) de motivació altruista, com per exemple donar, ajudar, cooperar, compartir, consolar, etc. Els comportaments prosocials es basen en la noció d'empatia cap a l'altre. L'empatia és un concepte complex, que s'ha estudiat des de moltes perspectives, inclosa la neurobiològica. L'empatia s'inclou dins d'un concepte més ampli anomenat teoria de la ment (ToM), la qual correspon amb una ampla xarxa neural que consta de diverses zones. Per una part, tenim el sistema de neurones espill, que s'encarrega d'observar i d'imitar conductes dels altres, i que es processa en el còrtex premotor, solc temporal superior i unió temporoparietal. Després, una altra xarxa es dedica a reflexionar sobre els pensaments i les creences dels altres, localitzada en el precúneus, cingulat posterior, còrtex prefrontal medial, i també el solc temporal superior i unió temporoparietal. Finalment, la xarxa encarregada de reflexionar sobre les intencions darrere de les accions dels altres inclouria totes les zones anteriors.

A partir de les investigacions al voltant de l'empatia i la ToM hem pogut arribar al que es coneix com a "cervell moral", concepte que es troba actualment "de moda", i que estaria a la base de la conducta prosocial. Les principals regions del cervell que participen en la regulació de la cognició i el comportament moral són l'escorça prefrontal ventromedial (implicada en la presa de decisions ètiques i emocionals), ventrolateral (implicada en la inhibició de la conducta), dorsolateral (implicada en el raonament i en la presa de decisions més pràctiques i menys emocionals) i l'orbitofrontal (implicada en el penediment i la culpa), juntament amb l'amígdala. Altres àrees involucrades en la regulació moral inclouen la circumvolució del cingulat (anterior i posterior), ínsula anterior, i via de recompensa mesolímbica.

IRA PATOLÒGICA

Algunes persones pateixen un tipus de predisposició cap al comportament agressiu i violent: són els psicòpates. Però, s'ha de tenir en compte, en primer

lloc, que les persones amb psicopatia, si bé és cert que són capaços de cometre actes molt violents, no tots els psicòpates els fan, de fet. La psicopatia és una alteració de la personalitat que va més enllà de la conducta agressiva. Així també, no totes les persones que cometen actes agressius (fins i tot molt violents) són considerats psicòpates. La psicopatia primària és un trastorn de personalitat en el qual el símptoma central és una deficient resposta afectiva cap als altres, egocentrisme i manca d'empatia. Juntament amb això apareix una tendència a dominar mitjançant l'amenaça, sense remordiments ni vergonya. A més, en la psicopatia, les persones es comporten com a manipuladors i arrogants, però amb aparença de normalitat. La psicopatia no condueix necessàriament al crim, encara que lògicament augmenten les probabilitats que ocórrega. Un dels aspectes centrals d'aquesta personalitat és que trenquen les normes socials per plaer. En l'àmbit neurobiològic, la "teoria de la baixa por" ofereix una explicació psicofisiològica sobre la psicopatia primària. Aquesta teoria es basa en dades de ressonància funcional, en els quals els subjectes observaven dins de l'escàner unes imatges d'actes agressius o lesius (de tota mena, inclosos intencionals i no intencionals, i des de la perspectiva tant de l'agressor com de la víctima). En general, les persones amb psicopatia no reaccionen igual (és a dir, fisiològicament parlant el seu cervell no reacciona). De fet, els estudis ens mostren que els psicòpates primaris presenten una baixa activació de l'amígdala i del còrtex prefrontal davant d'aquestes imatges, i amb això, dificultats per a formar memòries emocionals i prendre decisions empàtiques. En la baixa resposta de l'amígdala està implicat un catabòlit de la serotonina, l'àcid 5-hidroxiindolacètic (5-HIAA), que es troba amb baixos nivells en els psicòpates primaris. Com ja hem dit en anteriors apartats, sembla que 5-HIAA en quantitats normals actua com a fre de l'agressivitat, i la seua disminució augmenta la probabilitat que aparega una conducta agressiva. A més, les persones amb psicopatia presenten menys substància grisa en l'escorça prefrontal anterior i en els lòbuls temporals que en el cas dels criminals no psicòpates i les persones no criminals. L'orbitofrontal apareix danyat en molts d'ells, tant estructuralment com funcionalment. Quant als lòbuls temporals, especialment es va trobar menys substància grisa en l'amígdala en alguns estudis, encara que en altres no s'ha pogut confirmar açò. És interessant comentar que en el diagnòstic de la psicopatia destaca l'escala de Robert Hare (escala PCLR de Hare). Aquest investigador té una llarga trajectòria en l'estudi de la psicopatia primària, i ha identificat dos factors diferents dins de la personalitat del psicòpata: l'interpersonal i afectiu, que inclou un atractiu superficial, la manipulació, l'absència de remordiments i responsabilitat i manca d'empatia, i un altre factor que és el de la desviació social, que inclou la impulsivitat, la manca d'autocontrol, problemes de conducta en la infantesa i delinqüència en general. Segons Hare, el psicòpata també pot ser un individu exitós i adaptat en la societat actual: determinats tipus de psicòpates aconseguiran les seues finalitats tal com es proposen, i això dependrà sobretot del pes de cada faceta de la personalitat psicopàtica en el seu diagnòstic.

BLOC B: BASES BIOLÒGIQUES DE L'APRENTATGE I LA MEMÒRIA

TEMA 3) INTRODUCCIÓ A LA PSICOBIOLOGIA DE L'APRENTATGE I LA MEMÒRIA

B-3.1 Definició d'aprenentatge i memòria

La memòria és el procés cognitiu mitjançant el qual es codifica, emmagatzema i recupera una informació determinada o un succés concret. També és el procés psicològic que ens permet aprendre. Al llarg dels anys, l'estudi de la memòria i l'aprenentatge ha estat abordat des de diferents aproximacions teòriques i mitjançant diversos mètodes de recerca, la qual cosa ha possibilitat un gran augment del coneixement del seu funcionament, tant normal com patològic.

Podem definir l'aprenentatge com aquell procés pel qual les experiències modifiquen el SN i per tant la conducta dels organismes (seria una fase en què el sistema es troba en adquisició d'informació) mentre que la memòria seria definida com aquell procés mitjançant el qual algunes experiències modifiquen el SN (i per tant la conducta) de tal manera que hi són retingudes en el sistema (i formen la petjada de la informació) per a ser després evocades o recuperades (la quantitat d'informació recuperada estarà en funció de la retenció que s'haja produït)

B-3.2 Classificacions

La memòria és un procés cognitiu complex, la qual cosa en dificulta molt la classificació: no és un concepte unitari, sinó que hi ha diferents tipus o classes de memòria que han estat descrits a partir de les diverses classificacions que se n'han fet a partir de la recerca bàsica i experimental. Al llarg dels anys, s'han anat proposant diferents perspectives per a la taxonomia de la memòria, que es pot fer a partir de diferents CRITERIS.

Si atenem criteris TEMPORALS, podem classificar la memòria en els tipus següents:

0. Memòria immediata: sistema per a emmagatzemar informació durant un brevíssim espai de temps (fraccions de segons).

1. Memòria a curt termini (MCT): sistema per emmagatzemar una quantitat limitada d'informació durant un curt període de temps (de segons a pocs minuts).

2. Memòria a llarg termini (MCT): sistema per emmagatzemar una gran quantitat d'informació durant un període de temps llarg (dies i anys) que pot ser il·limitat.

Si atenem criteris QUALITATIUS, en funció del tipus d'informació continguda en la MLT, podem trobar els tipus següents:

1. Processos d'aprenentatge i memòria explícits (també denominats conscients o declaratius). La seua característica principal és que la informació és accessible a la consciència i és susceptible de ser verbalitzada. Per tant, té un caràcter voluntari i intencional quant a la retenció i recuperació de la informació i es pot avaluar amb mesures directes de memòria. Són els records deliberats i conscients que tenim sobre el nostre coneixement del món o sobre les nostres experiències personals. La informació continguda aquí és modificable, de manera que pot canviar al llarg del temps. La memòria explícita pot ser de tipus semàntic, referint-se al coneixement del món, informació general, etc. (fets), o de tipus episòdic: quan recordem un incident particular o en relacionar un record amb un moment i lloc determinat (la biografia pròpia). L'episòdica també és essencial per a orientar-se en l'espai i en el temps. Es postula que aquest tipus de memòria es codifica en estructures neuroanatòmiques més recents filogenèticament.

2. Processos d'aprenentatge i memòria implícits (no declaratius o inconscients). L'aprenentatge implícit és difícilment expressable amb el llenguatge i té un alt grau de rigidesa, la qual cosa en dificulta la modificació (açò pot ser per a bé o per a mal). Té un caràcter involuntari i no intencional quant a la retenció i la recuperació de la informació, i s'avalua mitjançant mesures indirectes de memòria (efecte *priming*). Són records inconscients en què es basen els nostres hàbits perceptius i motors, en els quals els subjectes no recorden conscientment haver adquirit un coneixement o destresa, però es pot demostrar amb la seua conducta que sí que els ha après (l'exemple típic és muntar en bicicleta). La seua adquisició sol ser gradual i s'aprèn i perfecciona mitjançant el modelatge i la pràctica. Es postula que aquest tipus de memòria es codifica en estructures més antigues filogenèticament. La memòria implícita constitueix una categoria molt heterogènia dins de la qual se n'inclouen diferents tipus, encara que tots són independents de la consciència i de la integritat del lòbul temporal medial (àrea cerebral fonamental per a la memòria explícita com veurem en temes següents). Entre aquests tipus tenim l'aprenentatge no associatiu (habitució i sensibilització), l'empremta o *priming*, l'aprenentatge associatiu (condicionament clàssic i instrumental), i l'aprenentatge i memòria procedimental.

L'aprenentatge i memòria no associativa implica una experiència amb un sol estímul (E) o amb dos E que no tenen necessàriament relació temporal. Els tipus són l'habitució i sensibilització.

L'aprenentatge i memòria associativa implica associacions entre esdeveniments, bé un E i una R, una R i les seues conseqüències, o bé dues o més E. Els tipus són condicionament clàssic i instrumental.

Una altra manera diferent de reclassificar els tipus d'implícita és en aprenentatge perceptiu i de tipus E-R:

1. Aprenentatge perceptiu: el que permet reconèixer immediatament estímuls anteriorment percebuts.
2. Aprenentatge estimul-resposta: és la capacitat per a aprendre a realitzar un tipus específic de conducta davant un determinat E. Tipus: condicionament clàssic, condicionament instrumental o operant, aprenentatge motor (procedimental).

Hi ha grans diferències entre els processos explícits i implícits. Per exemple, el grau de vulnerabilitat enfront de l'envelliment normal i a l'afectació en diversos estats patològics. La memòria explícita és molt vulnerable a tots dos, mentre que la memòria implícita és més resistent a la deterioració, i pot romandre preservada fins i tot en estadis avançats de malalties neurodegeneratives. Quant a l'efecte que imprimeix el pas del temps en la memòria, és important assenyalar que l'augment de l'interval de temps transcorregut entre la presentació de la informació i el moment en el qual s'ha de recordar afecta notablement la memòria explícita, de manera que és pitjor el rendiment com més gran siga l'interval temporal. Per contra, la memòria implícita no es veu afectada en la mateixa mesura per aquesta demora.

Malgrat que es tracta de dos processos ben diferenciats i amb característiques molt dispars, estan íntimament relacionats i es basen l'un en l'altre. Molts aprenentatges i memòries comencen sent processos conscients (és a dir, explícits), però, amb el temps, amb l'evocació o amb la pràctica repetida del seu contingut s'acaben convertint en processos implícits, inconscients. A més, moltes vegades el coneixement es pot adquirir de manera implícita o explícita; cadascuna d'aquestes maneres requereix regions cerebrals diferents i origina memòries amb propietats també diferents. Però el que ocorre amb més freqüència és que l'aprenentatge o l'adquisició d'informació nova es duen a terme gràcies a la intervenció d'ambdós tipus de processos, els quals interactuen i es proporcionen ajuda mútua. Això fa que siga summament difícil separar completament ambdós tipus de memòria, ja que són processos que interactuen i s'influeixen mútuament per a formar memòries i aprenentatges coherents i significatius.

Aquesta doble classificació segons els dos tipus de criteris exposats (temporal i qualitatiu) és molt útil a l'hora de comprendre el procés de consolidació de l'aprenentatge i la memòria. Altres autors han proposat diferents classificacions, o almenys han afegit algun tipus distint de memòria. En neuropsicologia és molt important la definició de memòria de treball (també anomenada funcional o operativa): amb aquesta denominació ens referim a un sistema de manteniment i manipulació de la informació, mitjançant el qual podríem retenir informació a la memòria de manera "virtual" (*buffer mnèsic*) i manipular aquesta informació a la vegada per a obtenir un resultat nou, i que seria necessari per a accomplir activitats cognitives complexes, com comprendre, raonar o aprendre (seria semblant a la memòria RAM dels ordinadors). Una característica distintiva

d'aquesta memòria és que depèn molt d'estructures prefrontals. És possible que en el futur es generen coneixements nous que donen lloc a altres categories o a denominacions més d'acord amb les noves troballes experimentals i clíniques.

B-3.3 Processos de memòria

El processament i emmagatzematge d'informació posterior no es produeix en un únic moment temporal, sinó que requereix una sèrie de passos previs (codificació) a l'emmagatzematge permanent. A més, per a conèixer quin material ha estat memoritzat és necessària una tercera fase en el procés: la recuperació. Així, les fases o processos fonamentals en el procés de memòria són la codificació, l'emmagatzematge o consolidació i la recuperació:

Codificació. Implica el processament, conscient o inconscient, de la informació a la qual s'atén, amb la finalitat que siga emmagatzemada posteriorment. Consisteix en la transformació dels estímuls sensorials en diferents codis d'emmagatzematge. La codificació constitueix un procés imprescindible perquè la informació siga emmagatzemada, i es pot produir a partir de diferents modalitats sensorials; la codificació més eficaç és la que es fa basant-se en més d'una modalitat. Per tant, en aquest moment la informació sensorial és codificada per a poder entrar en el magatzem a curt termini (estarem alimentant el sistema amb informacions).

Emmagatzematge o consolidació. En aquesta fase, es crea i es manté un registre temporal o permanent de la informació. El material emmagatzemat té, en aquest moment, una alta organització, la qual cosa facilita l'augment de la quantitat d'informació que pot ser emmagatzemada. Posteriorment, la informació emmagatzemada es pot perdre per diferents motius, com, per exemple, l'oblit. Seria, doncs, el moment en què la informació passa del magatzem a curt termini al de llarg termini (emmagatzematge).

Recuperació. Fa referència a l'accés i evocació de la informació emmagatzemada a partir del qual es crea una representació conscient o s'executa un comportament après. Seria, per tant, el procés pel qual evoquem els coneixements emmagatzemats.

En aquest punt és importat definir i diferenciar els processos d'oblit i extinció (aquest darrer concepte s'utilitza molt en l'estudi experimental de la memòria, amb animals). L'oblit es refereix a la pèrdua normal de la informació emmagatzemada en la memòria, i és un concepte adaptatiu sempre que se situe dins d'uns límits, mentre que l'extinció es refereix a la disminució de la intensitat i desaparició gradual d'una resposta condicionada a conseqüència de la presentació repetida de l'estímul condicionat sense l'estímul incondicionat; o d'una resposta instrumental (prèviament reforçada) quan desapareix el reforç (per a posar un bon exemple d'açò, cal recordar que els fumadors mai "s'obliden" de fumar, encara que la seua resposta de fumar pot extingir-se si es donen les circumstàncies adequades, i deixen de fumar).

B-3.4 Definició i tipus d'amnèsia

En termes generals, la paraula amnèsia es refereix a una alteració o pèrdua de la memòria, que inclou tant els trastorns que es produeixen a conseqüència d'una lesió al sistema nerviós central, com els que tenen un origen psicològic (trauma). Ambdós casos es refereixen a una deterioració greu (anormal i patològica) de la memòria. L'amnèsia consisteix en una alteració de la memòria que es produeix d'una manera aïllada o que s'acompanya d'altres dèficits comparativament menys greus que el trastorn cognitiu focal.

Per a referir-se al trastorn secundari a dany cerebral en les estructures que permeten l'aprenentatge i la retenció de la informació, se sol utilitzar el terme "síndrome amnèsica" (ja que, com hem comentat abans, el terme més general "amnèsia" pot incloure també causes no degudes a una lesió orgànica, com ara una fugida psicògena o un trauma infantil). La síndrome amnèsica és molt habitual en la patologia neurològica variada, encara que es poden trobar distints nivells de gravetat en l'alteració que presenten els pacients. En el treball clínic és molt important saber diferenciar una síndrome amnèsica de debò d'un dèficit de memòria més senzill, que sovint està associat a determinades patologies com el dèficit d'atenció, o a la pèrdua de memòria pròpia de l'edat.

Els tipus d'amnèsia són:

1. **Retrògrada:** incapacitat per a recordar esdeveniments ocorreguts abans de la malaltia o alteració cerebral que va originar el problema. L'amnèsia retrògrada cursa amb un gradient temporal concret, que pot ser diferent en cada cas clínic. El gradient es refereix a la durada de temps anterior a la lesió en la qual la informació s'ha oblidat. En la pràctica, el pacient amb amnèsia retrògrada es recorda bé d'informació remota, i a mesura que s'apropen al moment del problema, observem que se li oblidava més informació, i arriba a no retenir res (és típic el cas de l'accident de trànsit en què la víctima no recorda res de l'accident ni de les hores/dies, a voltes més, d'abans de l'accident).

2. **Anterògrada:** es refereix a les dificultats per a aprendre informació nova. La persona pot recordar esdeveniments ocorreguts abans de la lesió, però no pot retenir informació posterior a la lesió. Es tracta d'una certa incapacitat per a gravar noves informacions al cervell, de manera que allò que no s'ha gravat no pot recuperar-se. Alguns casos famosos d'amnèsia anterògrada tenen el que s'anomena "memòria de minuts", en què el pacient fa una espècie de *reset* dels esdeveniments cada poc temps, li és impossible recordar-se de res, i arriba a viure en un estat de present continu sense temps anterior, a partir del moment de la lesió (vegeu la pel·lícula *Memento*, i també *50 primeres cites*).

A part d'aquesta classificació, les amnèsies (els dos tipus) es poden categoritzar segons uns paràmetres determinats, com són:

En funció de la durada del problema, tenim amnèsies transitòries, en les quals el dèficit de memòria es recupera per complet en un període variable de temps, que normalment sol ser hores, dies o setmanes, i amnèsies permanents, en les quals el dèficit de memòria queda com a seqüela d'una lesió irreversible que no s'ha recuperat.

En funció de la forma d'aparició de l'amnèsia podem diferenciar les d'inici abrupte, alteracions de memòria que apareixen de sobte, a conseqüència d'algun dany cerebral agut (ictus, accident...), de les d'inici subagut, que s'instauren ràpidament, encara que no han aparegut de sobte (per virus, o un Korsakov...) i de les d'inici insidiós, que apareixen de manera progressiva (tumors, malalties degeneratives)

En funció de la quantitat d'informació que es perd, l'amnèsia pot ser global, que afecta totes les classes d'informació (visual, auditiu...) i que sovint és transitòria, o focalitzada, que es caracteritza per un dèficit en l'aprenentatge o l'evocació d'un material específic.

Finalment, en funció de les àrees més implicades en l'aparició de l'amnèsia, tenim les bitemporals, produïdes per lesió a les àrees medials del lòbul temporal, inclosa l'àrea CA1 de l'hipocamp (exemple per anòxia), tenim les diencefàliques, produïdes per lesions en estructures al voltant del diencèfal, com el nucli dorsomedial del tàlem i els cossos mamil·lars (exemple per Korsakov) i tenim les degudes a lesió del cervell basal anterior, on s'afecta el nucli basal de Meynert, regió septal medial, nucli accumbens, i desconexió d'aquestes estructures amb el prefrontal (exemple per ictus a la comunicant anterior)

B-3.5 Ressenya històrica

Alguns noms i fets clàssics i fets per a la neurobiologia de la memòria:

Segle XIX:

Un autor clàssic és H. Ebbinghaus (1880), que va escriure el primer estudi científic de la memòria. Quasi a la vegada, T. Ribot (1881) publicà *Les maladies de la memoire*, un text clau per a la clínica de la memòria. També seguint amb la clínica, S. Korsakov, un psiquiatre rus, va escriure el 1887 un text en què descriu el síndrome de Korsakov, una malaltia molt important per a la memòria.

Segle XX:

Autors coneguts del camp de la psicofisiologia, com ara E. L. Thorndike, I. P. Pàvlov, i B. F. Skinner treballen i publiquen les aportacions més importants al voltant de l'aprenentatge animal. Cap a mitjan segle XX, K. S. Lashley (1915) i D. O. Hebb (1949) investiguen en animals la localització neural dels hàbits i els circuits neurals sinàptics responsables de la MCT i MLT, mentre que, des de la clínica amb humans, W. G. Penfield (anys quaranta) destaca la importància dels lòbuls temporals en la memòria. Quasi de seguida es publica el que ha estat el cas clínic més important per a la neurobiologia de la memòria: W. Scoville i B. Milner (1957) descriuen un cas d'amnèsia greu (anterògrada) posterior a l'extirpació quirúrgica dels lòbuls temporals (el cas H. M.), que fa destacar la importància de l'hipocamp en l'aprenentatge i la memòria.

TEMA 4) APRENTATGE PERCEPTIU

B-4.1 Introducció

L'aprenentatge perceptiu és un mecanisme pel qual, a través dels nostres sentits (especialment de la vista, ja que és el sentit que aporta la immensa majoria de la informació del nostre entorn), percebem els estímuls d'una determinada manera i no d'una altra, d'una manera estable que, no obstant això, pot veure's modificada a través de determinats procediments.

Una definició clàssica és la que va fer Gibson en 1963, en què es referia a l'aprenentatge perceptiu com "tot canvi que es done en el marc del sistema de percepció, sempre que presente una certa estabilitat, i provinga de l'experiència del subjecte amb relació a determinat estímuls (o estímuls)". Així, l'aprenentatge perceptiu és el que permet reconèixer immediatament estímuls anteriorment percebuts i/o reconèixer canvis o variacions en estímuls coneguts (per exemple reconèixer una cara, una cançó, un estímuls somatosensorial...). És un aprenentatge molt útil per a identificar i catalogar objectes i persones i suposa aprendre sobre les coses, però no què fer quan es presenten. La seua adquisició és molt ràpida.

L'aprenentatge perceptiu ocorre com a resultat de canvis en les connexions sinàptiques en la xarxa neural de l'escorça sensitiva d'associació corresponent. Per exemple, en les lesions de l'escorça temporal inferior (la via ventral de l'escorça visual d'associació) s'altera l'aprenentatge perceptiu visual. A més, els estudis de neuroimatgeria funcional fets amb éssers humans han demostrat que la recuperació de records d'imatges, sons, moviments o localitzacions espacials activen les regions corresponents de l'escorça d'associació corresponent.

B-4.2 Aprenentatge visual

Com ja s'ha dit, el reconeixement visual dels objectes es duu a terme en l'escorça visual d'associació.

En un primer moment, l'escorça visual primària (que té diferents noms, com ara còrtex (escorça) occipital, BA 17, còrtex estriat) rep informació del nucli geniculat lateral del tàlem i realitza un primer nivell d'anàlisi, encara que no reconeix quina cosa és la informació que està processant. De seguida la informació s'envia al còrtex extraestriat (BA 18-19, que envolta l'escorça visual primària), allí s'anàlitz forma, color i moviment, i els resultats obtinguts de la seua anàlisi s'envien al següent nivell de processament, que és l'escorça visual d'associació pròpiament.

Aquest camí es pot recórrer d'una doble manera, ja que hi ha dues vies o dos corrents des de l'àrea visual primària fins a l'escorça d'associació visual:

— Via central o ventral: des de BA 17-18-19 fins a l'escorça temporal inferior (inferotemporal, IT), és una via per al reconeixement i la identificació dels estímuls (el “quina cosa és açò?”). S'hi forma una representació complexa dels objectes (aprenentatge perceptiu).

— Via dorsal: des de BA 17-18-19 a la zona dorsal de l'escorça parietal posterior: és una via per a la localització dels estímuls (el “on és açò?”)

Lesions que danyen l'escorça temporal inferior (via ventral) alteren la capacitat de discriminar entre diferents estímuls visuals, deteriorant la capacitat d'aprendre a reconèixer i per tant l'aprenentatge perceptiu. L'activació repetida de connexions sinàptiques de l'escorça d'associació visual és la base del reconeixement de l'estímul. Concretament, els estudis de lesions amb animals de Mishkin *et al.* (1966) van mostrar que si s'impedeix que la informació visual arribi a l'escorça temporal inferior (IT), els micos perden la capacitat de discriminar entre diferents estímuls visuals. Conclusió: l'escorça IT és necessària per a la discriminació de patrons visuals (reconeixement visual). A més, les persones amb lesions de l'escorça IT poden tenir una visió normal, però no poden reconèixer objectes (agnòsia visual) o fins i tot cares (prosopagnòsia, amb lesió de l'àrea facial fusiforme, AFF, que es troba al còrtex temporal inferior).

Per la seua banda, la memòria perceptiva a curt termini implica l'activitat mantinguda en el temps de neurones de l'escorça sensitiva d'associació. En estudis de neuroimatgeria funcional s'ha comprovat que la retenció de tipus específics de memòria visual a curt termini implica l'activitat de regions específiques de l'escorça visual d'associació; i l'estimulació magnètica transcranial de diverses regions de l'escorça sensitiva d'associació humana és capaç d'alterar els records perceptius a curt termini.

L'aprenentatge i la memòria perceptiva a curt termini (record de l'estímul que acaba de percebre's) poden ser avaluats mitjançant la “tasca d'emparellament demorat amb la mostra”. Aquesta tasca requereix que el subjecte experimental indique quin de diversos estímuls és el que acaba de percebre, després d'un temps de demora (a vegades es requereix ajornar la resposta, fins i tot quan l'estímul no es pot veure). Si som en la modalitat visual, l'escorça IT continua activa durant tota la tasca. La memòria perceptiva a curt termini (de totes les modalitats sensorials) implica també a l'escorça prefrontal: L'escorça prefrontal reté l'estímul mostra (està activa durant el temps de demora), i permet a l'escorça d'associació sensorial ocupar-se de la percepció d'un nou estímul (emparellament demorat amb la mostra de presentació en sèrie)

B-4.3 Reconeixement dels rostres

L'àrea específica del cervell que generalment s'associa amb la prosopagnòsia és l'àrea facial fusiforme, com s'ha dit abans, també anomenada simplement "gir fusiforme", el qual s'activa específicament en resposta als rostres. La funcionalitat del gir fusiforme permet que la majoria de les persones reconeguen els rostres amb major detall que amb complexos objectes inanimats. Per a aquells amb prosopagnòsia per lesió del gir fusiforme, el seu mètode per al reconeixement dels rostres depèn del menys sensitiv sistema de reconeixement d'objectes (tracten les cares cerebralment com si foren objectes, i aquest sistema no és tan eficaç per a distingir amb particularitats i detalls els objectes —compare el lector la seua habilitat per a distingir un got particular d'altre got, per exemple). El gir fusiforme en l'hemisferi dret sovint és més involucrat amb el reconeixement de rostres familiars que l'esquerre. No queda clar si el gir fusiforme només és específic per al reconeixement de rostres humans o si també està involucrat a analitzar altament la resta dels estímuls visuals.

B-4.4 Aprentatge auditiu

De manera semblant al processament visual, les àrees auditives humanes d'ordre superior (aquestes són les àrees auditives secundàries, al voltant del gir de Heschl, B.A. 41, que és l'àrea auditiva primària) estan involucrades en el processament de sons complexos, com la parla i els tons en una melodia, entre altres, i la multitud d'àrees diferents trobades en els humans, en comparació amb els primats, probablement reflecteix en la complexitat associada a les nostres funcions corticals superiors. Les diferències funcionals trobades en les subàrees coincideixen amb els fluxos de processament del "quina cosa" i "on és la cosa", trobats originalment en primats. Així, en general, les àrees posteriors participen en el processament espacial de l'"on" i les àrees anteriors en la identificació del "qui" davant objectes auditius.

TEMA 5) APRENTATGE ESTÍMUL-RESPOSTA

B-5.1 Introducció

L'aprenentatge E-R implica la capacitat per a aprendre a realitzar un tipus específic de conducta davant un determinat estímul, i també implica l'establiment de connexions entre els sistemes sensorials i els motors. En l'aprenentatge E-R, l'estímul es presenta al subjecte i primer hi ha una fase d'aprenentatge perceptiu (també anomenat a vegades amb l'anglicisme *perceptual*), durant la qual es produeixen canvis al circuit neural que detecta un estímul particular (com ja hem dit en el tema anterior). També ocorre un aprenentatge motor, ja que es donen canvis en el circuit neural que controla una conducta particular, i per descomptat hi ha un aprenentatge que connecta les dues fases, i eix és l'aprenentatge E-R. Amb tot el procés l'organisme ofereix una resposta determinada com a conseqüència.

L'aprenentatge E-R inclou el condicionament clàssic (CC), el condicionament instrumental o operant (CI, CO) i l'aprenentatge motor.

B-5.2 El condicionament clàssic

Per tant, una forma més complexa d'aprenentatge i memòria és la que requereix l'establiment d'una associació entre dos estímuls o entre la resposta emesa davant un estímul i les conseqüències d'aquesta resposta. Aquests són exemples d'aprenentatge estímul-resposta o E-R. El primer es refereix al condicionament clàssic (CC)

En el CC l'associació entre un estímul neutre, és a dir, que no provoca per si mateix cap reacció en l'individu, i un estímul que sí que és capaç de provocar una resposta determinada en el subjecte per si sol, fa que el neutre provoqui la resposta generada per l'altre després de la presentació conjunta repetida d'ambdós. Ivan Pàvlov, fisiòleg rus i premi Nobel, és la figura més important en el condicionament clàssic. En els seus experiments clàssics amb gossos va demostrar que eren capaços d'associar el so d'un metrònom amb la presentació de menjar després de la presentació conjunta (siga simultàniament o seqüencialment) d'ambdós en nombroses ocasions, de manera que es produïa salivació només sentint la campana, sense necessitat que el menjar fos present.

En aquest cas, el menjar és l'estímul incondicionat (EI), que fa que isca una resposta incondicionada (RI), ja que la salivació es produeix davant la seua mera presència (és una resposta reflexa de l'organisme). El so del metrònom és l'estímul condicionat (EC), inicialment neutre (per si mateix mai seria capaç de provocar la resposta reflexa), però que, després de diverses vegades d'emparellaments dels dos estímuls, i per associació amb el menjar, acaba provocant la mateixa resposta, és a dir, la salivació, que en aquest cas és la resposta condicionada (RC).

El condicionament palpebral és un dels dissenys experimentals més emprats per a estudiar les bases neurals del condicionament. En aquest cas, l'EI és una ràfega d'aire dirigida a l'ull d'un animal, normalment un conill, la qual cosa fa que es produïska el parpelleig, que és la RI. Això ocorre en el sistema somatosensorial, implicant les seues neurones, que tenen una sinapsi forta amb el sistema motor (la resposta de parpelleig és reflexa, automàtica diríem). L'EC (normalment un soroll) el presentem alhora amb la ràfega d'aire de manera repetitiva, i aquesta sinapsi auditiva, que abans era una sinapsi feble amb el sistema motor (ja que en condicions normals no hem de tancar els ulls davant de sorolls normals i corrents!) acaba essent forta també i produint la mateixa resposta motora per ella mateixa, a causa de l'emparellament temporal amb la sinapsi forta incondicionada. Quan l'EI es presenta alhora amb l'EC, és el cerebel l'òrgan implicat en el condicionament. Si l'EI es presenta després de la finalització d'un EC, a més de la implicació del cerebel, és fonamental la participació de l'hipocamp, la qual sustenta la relació temporal entre l'EC i l'EI. La implicació de l'hipocamp sembla explicar-se pel fet que és necessari que hi haja una empremta mnèsica del soroll, ja que és aquest cas quan apareix l'EI ja ha desaparegut. A partir d'experiments com aquest, es va proposar el principi de Hebb, que diu que "quan una neurona motora s'activa per a emetre una resposta (parpelleig), queden reforçades les neurones sensorials (que en aquest moment són actives: la somatosensorial incondicionada i l'auditiva condicionada) que són connectades a aquesta".

El condicionament clàssic és important per entendre una emoció bàsica en els humans: la por, ja que sabem que la majoria de pors són apreses i s'adquireixen per condicionament clàssic. S'anomena resposta emocional condicionada (REC) al conjunt de R fisiològiques i conductuals produïdes per un EC que ha estat emparellat repetidament a un EI que resulta aversiu per al subjecte. Els tipus de respostes que es poden condicionar (en animals i en humans) són molt variades, com ara conductuals (salts, immobilitat), neurovegetatives (controlades pel SNA, per exemple taquicàrdia), i endocrines (cortisol). Una gran quantitat d'estudis, incloent-hi estudis funcionals de neuroimatgeria, indiquen que la principal estructura cerebral implicada en el desenvolupament d'una REC és el nucli central de l'amígdala. Des d'ací s'organitza la resposta condicionada de tipus emocional i s'envien les ordres cap a l'hipotàlem, el mesencèfal, tronc de l'encèfal i medul·la per a efectuar la resposta de por al cos (tremolor, alteració del ritme cardíac, sudoració...). També és molt important el nucli lateral de l'amígdala perquè hi conflueix la informació de l'EC i l'EI, és a dir, es fa aquesta associació inicial sensorial bàsica per a poder desenvolupar la resposta.

B-5.3 El condicionament instrumental

El condicionament instrumental o operant, el màxim representant del qual és el conductista americà B. F. Skinner, és un tipus d'aprenentatge en el qual la conseqüència d'una resposta donada pel subjecte determina la probabilitat que aquesta resposta es torne a produir. És a dir, en aquest cas, es tracta d'una associació entre la conducta realitzada i les seues conseqüències, i no entre dos estímuls com en el cas del condicionament pavlovià. Skinner va dur a terme les seues recerques fonamentalment amb coloms i rates; animals que va introduir, sempre amb gana, en l'anomenada "caixa de Skinner". La caixa disposa d'una

palanca que en ser pressionada fa que aparega menjar per un dispensador situat al costat. L'animal aprèn que en prémer la palanca té el menjar disponible, la qual cosa fa que la taxa de pressió de la palanca siga molt més elevada, per la recompensa del menjar. Una vegada que l'animal ha après aquesta associació, és possible modificar la conducta. Per exemple, és possible reduir, i fins i tot eliminar, la conducta de prémer la palanca si deixa d'aparèixer menjar després de la pressió de la palanca. El condicionament instrumental permet augmentar la probabilitat que aparega una resposta determinada quan va seguida d'un reforçador, o disminuir-la si va seguida d'un càstig.

La terminologia de referència en el condicionament operant és la següent. "Reforç" és tota aquella conseqüència que incrementa la freqüència d'ocurrència d'una resposta. Amb un reforç positiu ens referim a l'administració d'un estímul apetitiu (desitjat pel subjecte), mentre que amb un reforç negatiu ens referim al fet de fer desaparèixer un estímul aversiu (desagradable per al subjecte) si el subjecte realitza una determinada resposta. Per contra, el terme "càstig" es refereix a la conseqüència que redueix la freqüència d'ocurrència d'una resposta (normalment un estímul desagradable per al subjecte que apareix a conseqüència d'una resposta seua, i que fa que aquesta resposta vaja desapareixent). A més, és important el concepte d'"estímul discriminatiu", que seria aquell que permet al subjecte discriminar les condicions sota les quals el fet de realitzar la resposta (per exemple, estrènyer una palanca) és eficaç per a aconseguir el reforç (per exemple, el menjar).

Les principals diferències entre els dos tipus de condicionament (clàssic versus instrumental o operant) són les següents. Per una banda, en el clàssic es tracta de fer l'associació de dos estímuls entre si, mentre que en l'instrumental el que es fa és una associació E+R. A més, en el clàssic la presentació de l'estímul és independent de la conducta del subjecte i en l'instrumental és totalment dependent. Finalment, en el clàssic se solen condicionar respostes autònomes (involuntàries), mentre que el condicionament instrumental treballa amb les respostes de musculatura esquelètica (respostes voluntàries).

Hi ha un tipus particular de condicionament operant anomenat "autoestimulació elèctrica intracrània (AEIC)", descoberta per Olds i Milner el 1954. Es refereix al fet que l'estimulació elèctrica d'algunes àrees del cervell resulta reforçant per a l'animal (li dona plaer) fins al punt que són els mateixos animals els qui s'administren les descàrregues elèctriques (i per tant s'infereix que els animals experimenten plaer). La localització cerebral més important on s'ha descobert aquest condicionament és el fes prosencefàlic medial (FPM o HPM), que són les fibres que van del mesencèfal al prosencefàl a través de l'hipotàlem lateral. A més, en els ratolins s'afavoreix l'aprenentatge i la memòria (l'animal aprendrà prompte un laberint per tal d'arribar a la palanca i poder autoestimar-se).

Se sap que hi ha diferents estructures cerebrals sustentant el condicionament instrumental, i que són diferencialment associades amb diferents processos d'aquest condicionament. Per exemple, el cos estriat (ganglis basals) sembla tenir un paper molt destacat per a la formació dels hàbits com veurem més endavant. De fet, diferents recerques han demostrat que l'associació entre la

conducta i les seues conseqüències i l'establiment de la relació causal entre ambdues depenen de l'activitat de l'estriat (nucli caudat i putamen). A més d'aquestes estructures, també estan implicats en aquest tipus d'aprenentatge els circuits de les xarxes corticoestriatals, dins dels quals l'escorça prefrontal té un paper molt rellevant. Aquesta implicació prefrontal és lògica, ja que és precisament l'escorça prefrontal la que orienta i dirigeix la nostra conducta cap als objectius (funcions executives).

Per tant, podem modelar la conducta amb condicionament instrumental, i això ho fem bàsicament mitjançant els reforços, que són els agents motivadors per al canvi conductual. Avui sabem que el neurotransmissor més important implicat en el reforç és la dopamina (DA) i que, de les vies dopaminèrgiques, seran la mesolímbica i la mesocortical les més importants per al procés de reforçament, ambdues en el lòbul prefrontal (la primera, i més important, en el prefrontal basal).

Un breu resum de les vies dopaminèrgiques ens recorda que la via nigroestriada va des de la substància negra al cos estriat (i la seua degeneració és responsable de la malaltia de Parkinson), que la via tuberoinfundibular va des de l'hipotàlem a la hipòfisi (i té relació amb el sistema endocrí), i que les altres dues vies tenen el seu origen a l'àrea tegmental ventral (ATV) del mesencèfal. D'aquestes dues, la via mesolímbica creua a través d'HPM fins a arribar al prosencèfal basal, projectant principalment al nucli accumbens, mentre que la via mesocortical continua fins a l'escorça prefrontal pròpiament dita. S'ha comprovat que els reforços activen l'alliberament de DA en el nucli accumbens: Les dades assenyalen de manera concloent que la via mesolímbica és la via dopaminèrgica implicada en el reforç (o la més important). Així i tot, s'ha de recordar que el sistema de reforç no s'activa automàticament davant la presència d'un estímul particular, la seua activació depèn de l'estat de l'organisme (per exemple el menjar no l'activa si estem sadollats).

Hi ha molta investigació animal i humana que demostra la relació positiva entre dopamina i reforç. Per exemple, els agonistes dopaminèrgics potencien els efectes dels estímuls reforçants (i ells mateixos resulten també reforçants, per exemple l'autoadministració de cocaïna), mentre que els antagonistes dopaminèrgics bloquegen els processos de reforç. Una manipulació experimental interessant per a comprovar la relació és amb el condicionament de preferència de lloc (CPL). En aquesta manipulació, col·loquem un ratolí de laboratori davant dues habitacions perquè trie una de les dues (normalment preferirà la més fosca perquè als rosegadors els agrada la foscor) i després li injectem la droga i el tanquem en cadascuna de les habitacions per separat (en dies alterns); finalment, el test consisteix a comprovar, després de diversos assajos amb la droga en cada habitació, quina de les habitacions prefereix. Si la droga injectada resulta reforçant, l'animal preferirà el compartiment on la va rebre (encara que siga lluminós). Però, si a més de la droga li administrem un antagonista dopaminèrgic, aquesta nova preferència no apareixerà.

B-5.4 Aprenentatge motor

Moltes conductes dels organismes impliquen el sistema motor, algunes són innates, però la gran majoria són apreses. Per altra banda, la majoria d'aprenentatges motors són complexos (combinacions de tots dos condicionaments esmentats abans).

L'aprenentatge motor implica establir connexions entre l'escorça d'associació sensorial i l'escorça d'associació motora. Per a realitzar aquestes connexions existeixen dues vies principals entre ambdues regions: connexions transcorticals directes entre ambdues regions, i connexions via ganglis basals. Afegit a açò, l'escorça prefrontal facilita l'automatització de les nostres accions en funció de les conseqüències que ja hem viscut, de manera que, en trobar-nos novament davant la situació viscuda o davant una situació similar, no esgotem recursos raonant com hauríem d'actuar, sinó que ja tenim una resposta automatitzada davant la situació. Per tant, els sistemes neurals es modifiquen a mesura que els patrons de conducta van adquirint un caràcter automàtic: inicialment s'elaboren en l'escorça i després, en automatitzar-se completament, són transferits als ganglis basals.

B-5.5 Els ganglis basals i la memòria implícita

L'aprenentatge i la memòria implícita (també anomenada procedimental) fan referència a l'adquisició de destreses: repertoris conductuals o procediments amb un alt component motor. És la memòria de "com es fan les coses", i gràcies a aquesta memòria som capaços d'aprendre com es munta amb bicicleta, com es condueix un cotxe, o com es fa un llit. Els procediments conductuals són adquirits fonamentalment mitjançant l'execució repetida acompanyada d'una bona retroalimentació, i el seu aprenentatge sol ser lent i gradual, encara que amb salts qualitativament notables en el temps (reflexione el lector amb el fet de saber muntar en bici, que, després de molts intents i assajos, "de sobte" ja se sap fer). Si la pràctica va acompanyada d'instruccions adequades, o de l'observació i imitació d'un model, l'adquisició de destreses es potencia molt. Aquestes variables modulen la velocitat i la precisió de l'aprenentatge.

Des d'un punt de vista aplicat, entre les tasques clàssiques que han estat dissenyades per a valorar les habilitats procedimentals en el laboratori destaquen les tasques de dibuix en mirall. En aquesta tasca es valora la capacitat per a aprendre una habilitat motora específica, la qual requereix una gran coordinació ocular-manual. L'objectiu és que el participant siga capaç de repassar el contorn d'un dibuix o d'unes lletres, però les referències visuals de què disposa són el reflex de la imatge en un mirall. Al principi, es cometen molts errors, però progressivament aprenem el control visual dels moviments manuals amb el mirall mitjançant la repetició. S'ha comprovat que els pacients amb Alzheimer no són capaços de recordar la tasca ni tan sols les instruccions, però la millora en les habilitats d'execució es mantenen a llarg termini. Això és perquè, una volta perfeccionem un programari motor, queda automatitzat i

emmagatzemat en els ganglis basals (estriat), una àrea que en els malalts amb Alzheimer és molt més resistent a la mort neuronal. En definitiva, per a dur a terme qualsevol acte motor és necessari, en primer lloc, elaborar un programa motor, i és l'escorça prefrontal qui fa aquesta tasca amb la informació que li proporcionen les diferents àrees associatives corticals sensorials. Una vegada produït aquest acte motor, va rebent la retroacció sobre l'adequació del seu desenvolupament, i pot anar corregint els possibles errors. Aquesta és la primera fase de l'aprenentatge, però arriba el moment de l'automatització, i en aquest moment entra en escena l'estriat. L'estriat és una estructura cerebral clau per a l'aprenentatge motor, ja que rep aferències de l'escorça frontal i parietal i té eferències en els nuclis del tàlem i les àrees corticals implicades en el moviment. Hi ha moltes proves empíriques, tant en animals com en humans, de la implicació de l'estriat en la memòria procedimental i, per tant, en la formació d'hàbits de comportament, és a dir, les unions rígides entre un estímul i una resposta. En humans, els estudis de pacients amb lesions cerebrals són els que han proporcionat més informació sobre les funcions de les diferents àrees cerebrals. Per exemple, la malaltia de Huntington aporta molta informació en aquest sentit, ja que afecta de manera especial les neurones de l'estriat i les persones que la pateixen mostren grans dificultats per a aprendre conductes motores associades amb un estímul, la qual cosa posa de manifest la importància d'aquesta estructura en l'aprenentatge procedimental. A més de l'estriat, el cerebel és fonamental també per a l'aprenentatge motor (en tant que s'encarrega de la coordinació dels moviments).

TEMA 6) APRENTATGE RELACIONAL

B-6.1 L'aprenentatge relacional i la memòria declarativa

Com indica el seu nom, l'aprenentatge relacional es refereix a la capacitat de recordar les relacions entre estímuls individuals. Aquesta habilitat pot envoltar moltes situacions, per exemple, aprenentatge relacional és reconèixer objectes per mitjà de més d'una modalitat sensorial (relacionem dos sentits), també el fet de reconèixer la localització relativa dels objectes en l'entorn (relacionem dos llocs), i també recordar la seqüència temporal en què han tingut lloc els esdeveniments durant episodis concrets (relacionem intervals de temps). La nostra memòria explícita, aquesta memòria formada per continguts adquirits de manera conscient i que poden ser fàcilment expressats i avaluat en humans mitjançant el llenguatge, per la qual cosa també es denomina declarativa (semàntica i episòdica), està formada a partir de relacions, i per tant a partir de l'aprenentatge relacional.

L'hipocamp és l'estructura més directament relacionada amb l'aprenentatge i la memòria explícita. Aquesta estructura pertany al lòbul temporal, cara medial, i té un paper importantíssim per a l'adquisició d'informació nova, intervenint tant en la codificació com en la consolidació de material nou, encara que no emmagatzema informació. A més, possibilita la transferència del material nou de la memòria a curt termini a la memòria a llarg termini. L'emmagatzematge d'informació és molt improbable sense la intervenció de l'hipocamp, però els magatzems cerebrals definitius de la informació encara no es coneixen amb exactitud. A més, les escorces entorínica, perirínica i hipocampal es troben estretament lligades al mateix hipocamp gràcies a la xarxa de connexions tant eferents com aferents que tenen entre elles. En particular, l'escorça entorínica es considera la porta d'entrada a l'hipocamp més important.

B-6.2 Amnèsia anterògrada i retrògrada

AMNÈSIA ANTERÒGRADA: EL PACIENT H. M.

H. M. fou un pacient de neurologia que va resultar molt important per a la neuropsicologia i en general per a la investigació dels processos de memòria humana (va morir el 2009). Patia una epilèpsia greu que no donava bona resposta als fàrmacs i, amb la finalitat d'intentar posar fre a les greus crisis que sofria, li van practicar (en 1957) una resecció quirúrgica del lòbul temporal medial d'ambdós costats del cervell, cosa que va implicar la pèrdua d'aproximadament dos terços de cada hipocamp i una part de l'amígdala. Després de la intervenció es va aconseguir amb èxit controlar les crisis epilèptiques, però li va aparèixer una severa amnèsia anterògrada, i amb això era incapaç d'aprendre o fixar informació explícita nova, i vivia com "congelat" en el temps, sense actualitzar la seua informació. A més, patia una amnèsia retrògrada (encara que molt més lleu) que afectava els records dels successos ocorreguts un parell d'anys abans de la cirurgia. H. M., en canvi, mantenia intactes molts records de la seua infància i altres records previs a la intervenció quirúrgica. La seua memòria procedimental

no estava afectada, per la qual cosa va poder dur a terme determinats aprenentatges d'habilitats motores, si bé era incapaç de recordar l'aprenentatge que havia assolit de manera explícita. A partir del cas d'H. M., valorat al llarg del temps diverses vegades per la neuropsicòloga Brenda Milner, es va examinar altres pacients intervinguts de manera semblant i es va comprovar que també presentaven aquesta amnèsia anterògrada. Tradicionalment, es considerava que el responsable de totes les alteracions mnèsiques era l'hipocamp, però a partir de casos com el d'H. M. es va observar que les lesions limitades a l'hipocamp únicament afectaven un aspecte mnèsic: l'emmagatzematge de records nous a llarg termini. A partir d'aquí es va deduir que l'hipocamp té un paper fonamental en la formació inicial de la memòria a llarg termini (MLT), però que aquesta implicació és temporal i es produeix a l'inici d'aprenentatge, ja que l'emmagatzematge definitiu de la informació es transfereix posteriorment a altres regions corticals. En resum, l'hipocamp NO és ell mateix el magatzem de MLT (ja que H. M. no tenia hipocamps però sí una certa quantitat de informació MLT remota); tampoc és ell mateix el magatzem de memòria a curt termini MCT (ja que H. M. podia retenir i manejar informació durant uns minuts, i tan sols l'oblidava ja passat aquest curt temps). L'hipocamp, doncs, participa en la conversió de MCT en MLT (consolidació) i per tant possibilita l'emmagatzematge. Com hem dit abans, estudis posteriors més minuciosos van mostrar que H. M. i aquests pacients poden tenir aprenentatge perceptiu i E-R (motors, emocionals condicionats...); per tant, l'hipocamp tampoc seria necessari per a la integritat de la memòria implícita.

En conclusió, els pacients amb amnèsia anterògrada són incapaços de formar memòries declaratives o explícites (especialment episòdiques). Per tant, en l'amnèsia anterògrada és afectat l'aprenentatge relacional (terme més descriptiu que el de declaratiu i que és aplicable també a animals) i en el terreny cerebral això es relaciona amb afectació de l'hipocamp.

Pel que fa al paper que té l'escorça cerebral en el procés d'aprenentatge i memòria, és fonamental conèixer que els records són formats per xarxes neuronals àmpliament distribuïdes. Aquestes xarxes formen les denominades empremtes mnèsiques i es formen per l'estimulació conjunta de diferents neurones a partir d'un mateix esdeveniment (seguint el principi de Hebb), de manera que queden interconnectades per mitjà de sinapsis i formen la xarxa. Una neurona pot formar part de diferents xarxes neuronals i, per tant, pot estar implicada en diferents records, la qual cosa facilita que siguem capaços de canviar d'un record a un altre de manera àgil, siga conscientment o inconscientment. L'hipocamp duu a terme els processos de transferència de la informació per a emmagatzemar-la a llarg termini de manera (més o menys) permanent. Com a conclusió general, el substrat neuronal de l'aprenentatge explícit es troba al lòbul temporal medial (hipocamp) mentre que la memòria explícita és emmagatzemada en les diferents àrees neurals d'associació cortical.

AMNÈSIA RETRÒGRADA: LA SÍNDROME DE KORSAKOV

La síndrome de Wernicke-Korsakov és un trastorn a causa d'una deficiència crònica de tiamina (vitamina B1) generalment causada per alcoholisme de llarga duració. Es pot dir que l'etiologia d'aquesta malaltia és nutricional. L'alcohol

interfereix en l'absorció intestinal de tiamina i, a més, impedeix la formació de la forma activa de tiamina (pirofosfat de tiamina), que és implicada en el metabolisme dels carbohidrats. Amb la ingesta continuada d'alcohol podem observar una disminució dels dipòsits hepàtics i de la disponibilitat del pirofosfat de tiamina. La conseqüència d'això és una impossibilitat d'aprofitament cerebral de la glucosa i el consegüent augment d'àcid glutàmic. En aquest sentit, hi ha certes regions del SNC, especialment vulnerables al dèficit de tiamina, que mostren petits accidents cerebrovasculars quan han patit una manca crònica d'aquesta vitamina. També hi ha un cert factor hereditari en l'aparició de la síndrome. Entre les regions cerebrals especialment afectades per la síndrome trobem els cossos mamil·lars (que reben aferències de la formació hipocampal a través del fòrnix), el nucli dorsomedial del tàlem, també l'escorça cerebral i la cerebel·losa, en els quals apareix una atròfia, amb augment de l'espai subaracnoidal i disminució del volum cerebral. La forma de presentació inicial més típica de la malaltia (fase de Wernicke) és amb alteracions oculars (pupilles menudes i sense reacció, hemorràgies a la retina), atàxia (dificultat per a mantenir-se dret o caminar) i estat confús (*confusional*), que duen el pacient a l'ingrés hospitalari. Les alteracions de la memòria passen inadvertides durant els primers dies de l'ingrés, però passaran a constituir un tret característic del quadre.

Si no s'instaura el tractament correcte, amb suplementació massiva de tiamina, apareix la fase d'encefalopatia de Korsakov (la fase crònica i amb seqüeles). La simptomatologia amnèsica és la més característica d'aquesta fase: apareix amnèsia retrògrada greu (incapacitat per a recordar informació prèvia) amb gradient temporal, i anterògrada amb confabulacions (relata situacions o fets inexistents per a omplir les llacunes amnèsiques), juntament amb alteracions d'altres funcions cognitives com ara l'atenció i la concentració. A més, els pacients mostren escàs grau d'introspecció, i apareixen apàtics, inerts, indiferents a l'ambient i a les persones.

AMNÈSIA RETRÒGRADA: POSTTRAUMÀTICA I EXPERIMENTAL

L'amnèsia retrògrada pot tenir una causa posttraumàtica, per exemple quan es pateix una commoció per un colp en el cap. L'amnèsia posttraumàtica es defineix com el període de temps que va des d'un traumatisme cranioencefàlic fins que la persona recupera la seua capacitat habitual d'emmagatzemar i recuperar informació. El pacient pot demostrar una dificultat en l'adquisició i evocació de nova informació (és a dir, una part d'amnèsia anterògrada) i també una manca de records al voltant i abans temporalment del traumatisme (en forma de bosses de records oblidats), que seria la part d'amnèsia retrògrada (amb gradient temporal més o menys llarg en funció del tipus i la gravetat del traumatisme associat).

Per altra banda, resulta interessant saber que podem provocar una amnèsia retrògrada de manera artificial (experimental) amb la teràpia electroconvulsiva (TEC). Aquesta teràpia consisteix a passar un corrent elèctric breu a través d'uns elèctrodes situats en el cap del pacient, la qual cosa indueix una convulsió similar a la dels epilèptics. Ha sigut usada en pacients amb depressions greus amb perill de suïcidi, i encara hi ha clíniques que l'apliquen, ja que sembla tenir bon resultat

amb les depressions que han sigut refractàries a altres tractaments (per exemple, fàrmacs antidepressius).

La TEC produeix amnèsia retrògrada com a efecte secundari, i per això només es prescriu quan altres tractaments fallen. Es postula que les convulsions interrompen les MCT en curs (l'activitat neuronal) i impedeixen així la seua consolidació en MLT (canvis sinàptics). L'efecte de la TEC i l'aparició d'amnèsia experimental s'ha investigat amb animals mitjançant una tècnica semblant que es denomina xoc electroconvulsiu (XEC), i per a avaluar-ne l'efecte sobre la consolidació de memòria se sol utilitzar una tasca d'evitació passiva. Aquí, l'animal aprèn que ha de romandre sense moure's i dins d'una caixa (passiu), ja que quan surt de la caixa rep una descàrrega elèctrica gran com a càstig. Els animals de seguida aprenen que no han d'eixir, i de fet es queden quiets dins la caixa (eviten passivament el dany), però si els apliquen la XEC, sembla que obliden la tasca i tornen a eixir de la caixa (perden la por?). Algunes teories han apuntat que potser l'efecte amnèsic en humans de la TEC és precisament el responsable de l'efecte terapèutic (i no tant un efecte secundari), ja que (segons la teoria) estaríem "esborrant memòries" perniciosos per al pacient i que són les que contribueixen al seu estat deprimat.

B-6.3 Aprenentatge relacional en animals

Una tasca que requereix aprenentatge relacional és l'aprenentatge espacial, en la qual hem de relacionar dos o més llocs entre ells, que construeix el que es coneix com a "mapa cognitiu". Se sap que la formació hipocampal té molta rellevància per a l'aprenentatge espacial i la construcció d'aquests mapes cognitius. De fet, s'han trobat les conegudes com a "cèl·lules de lloc" en la formació hipocampal (O'Keefe *et al.*), per a referir-se a diferents neurones de l'hipocamp que tenen diferents camps espacials receptors (neurones que responen solament quan l'animal es troba en un lloc determinat del laberint, per exemple en el braç orientat al nord).

En rosegadors açò s'ha estudiat fonamentalment amb aquests dos paradigmes experimentals:

1) Laberint radial o d'Olton (1979): en aquesta tasca l'animal ha de recordar els llocs que ha visitat. És una plataforma circular on convergeixen 8 braços en els extrems dels quals es posa menjar, de manera que les rates aviat aprenen a agafar el menjar de manera eficient, entrant en cada un dels braços una sola vegada. Les lesions hipocampals deterioren la capacitat dels animals per a recordar els llocs ja visitats (les rates actuen com si no recordaren en quin braç han estat abans, i tornen a entrar en els mateixos en què havien estat abans i que ja no tenen menjar).

2) Laberint aquàtic o de Morris (1982): en aquesta tasca l'animal ha de detectar la localització relativa dels estímuls situats fora del laberint per a poder orientar-se en l'interior. És una piscina circular que és plena d'aigua fosca o també de llet, en la qual just sota la superfície s'oculta una petita plataforma (que l'animal no pot veure des de la superfície de l'aigua mentre nada). Les rates han de trobar-la i pujar-hi, partint en cada assaig d'un punt diferent de la piscina. Després

d'uns quants assajos, els animals aprenen a nadar directament fins a la plataforma amagada encara que comencen per qualsevol punt. S'orienten fàcilment prenent com a referència els objectes fora del laberint, és a dir, per exemple a partir de la finestra o la direcció de la llum de l'habitació on hi haja la piscina, d'una manera semblant a com s'orienten els humans quan naden en el mar i volen anar cap a la platja a partir de la direcció del sol (i per això l'experimentador no pot moure's lliurement al voltant de la piscina on haja posat l'animal, per no confondre l'animal). Les rates amb lesions hipocampals naden de manera erràtica i no poden trobar la plataforma; així es demostra que aquesta lesió altera l'aprenentatge relacional en animals.

B-6.4 Formació hipocampal i memòria explícita

Per a comprendre com funciona la memòria explícita en el cervell cal tenir una visió global de la implicació d'algunes estructures neurals i de les relacions que hi ha entre elles. Encara que en el tema següent aprofundirem en la potenciació a llarg termini (fet neurobiològic clau per a entendre el procés de memorització i que ocorre en l'hipocamp), en aquest tema oferim una ullada primerenca al funcionament d'aquest sistema. El procés d'adquisició i consolidació de la memòria comença amb el registre i processament dels estímuls que ens arriben de l'exterior en una o més de les àrees d'associació multimodal de l'escorça cerebral, les quals codifiquen i integren informació de totes les modalitats sensorials. La informació aquí sintetitzada és enviada a l'escorça hipocampal i a l'escorça perirínica propera mitjançant rutes descendents corticohipocampals, i arriba posteriorment a l'escorça entorínica, la porta d'entrada a l'hipocamp més important. Des d'aquí es projecta, a través de la via perforant, a la circumvolució dentada, per a arribar finalment a l'hipocamp. A més, l'hipocamp també rep informació procedent de l'amígdala (estructura que és quasi adherida a l'hipocamp), la qual té un paper modulador sobre l'aprenentatge, de manera que potencia els aprenentatges declaratius dels estímuls i les situacions amb càrrega emocional.

Una vegada que el procés de codificació dut a terme per l'hipocamp ha finalitzat, la informació és enviada novament a l'escorça cerebral per a poder emmagatzemar-la. El camp CA 1 de l'hipocamp i el subicle són les principals estructures encarregades de generar aquestes eferències. D'una banda, envien la informació a l'escorça per mitjà de l'escorça entorínica, des d'on es dirigeix, en un viatge de tornada, a l'escorça hipocampal i a l'escorça perirínica, i finalitza a les àrees d'associació multimodal de l'escorça cerebral en les quals s'ha originat el procés. A més, des de la formació de l'hipocamp també s'envia informació, per mitjà del fòrnix, als cossos mamil·lars de l'hipotàlem. Posteriorment, la informació és remesa al tàlem posterior, des d'on viatja a les àrees d'associació de l'escorça cerebral per a ser emmagatzemada finalment. Així, doncs, les estructures temporals medials resulten imprescindibles per a la consolidació i l'emmagatzematge de la informació a llarg termini, però, com ja hem dit abans, és a les regions de l'escorça d'associació, en les quals la informació s'ha processat per primera vegada, on s'emmagatzema d'una manera definitiva.

B-6.5 Memòria de treball i memòria emocional

La memòria de treball, també anomenada memòria operativa, es fa patent en una tasca simple quan hem de mantenir una informació en el cap i alhora treballar-hi; per exemple: si ens demanen que repetim una sèrie de dígit, però començant pel final i cap enrere, haurem de mantenir en la memòria els dígit i alhora treballar-hi canviant-los d'ordre, i això ho podem fer gràcies a la memòria operativa. Es refereix al manteniment temporal i la manipulació d'informació que s'acaba de percebre o recuperar de la memòria a llarg termini quan ja no està disponible per als sentits, però és necessària per a dirigir la nostra conducta a la consecució d'un objectiu. És un tipus de memòria que utilitzem quasi constantment, encara que no ens adonem (per exemple per a cuinar i seguir una recepta mentre la fem). Aquest manteniment i aquesta manipulació són fonamentals per a dur a terme processos cognitius complexos, com ara la resolució de problemes, planificació de tasques, raonament, presa de decisions... i és molt relacionada amb la consciència. És un sistema de processament executiu que té com a finalitat guiar adequadament el nostre comportament. A més, a diferència de la resta de memòries, que es localitzen a la zona del lòbul temporal i de l'hipocamp, la memòria de treball o operativa és una funció principalment del lòbul prefrontal (concretament del prefrontal dorsolateral, juntament amb l'hipocamp). De fet, els pacients amb patologia prefrontal no mostren una síndrome amnèsica clàssica, sinó que presenten una dificultat o incapacitat per a manejar temporalment els records de manera eficaç, per a ordenar-los cronològicament i per a recordar com i quan van adquirir una informació determinada (amnèsia del context). Una altra de les implicacions d'aquestes lesions és la dificultat que poden tenir aquests pacients a l'hora de fer tasques o activitats que impliquen una seqüència de respostes en un ordre determinat. Aquests problemes són deguts en bona part a les alteracions de la memòria de treball. Algunes tasques experimentals que mostren el funcionament de la memòria de treball són el test de classificació de cartes de *Wisconsin* i el test de la torre de *Hanoi*.

Per altra banda, alguns autors parlen de memòria emocional, que seria aquella referida a un tipus d'informació amb contingut acompanyat d'impacte emocional en el subjecte. Aquest tipus de memòria és implícita i no declarativa, ja que es tracta de records emocionals que normalment van associats a l'amígdala (recordeu les respostes emocionals condicionades, REC, explicades en els temes primers). Un exemple clàssic és en els registres dels exercicis que li feien fer al pacient H. M. En un d'aquests, el seu metge (Claparade) va comprovar que H. M. s'oblidava del contingut de la informació, però no de l'impacte d'aquesta informació en ell. El metge el saludava encaixant la mà cada matí, i H. M. cada dia el saludava igual, com si no hagués vist mai el metge, ja que per a H. M. el metge era una persona "nova", a causa de l'amnèsia anterògrada que patia com

ja sabem. El cas és que el metge un dia va amagar una xinxeta entre els dits de la mà, de manera que en encaixar la mà a H. M., el va punxar amb la xinxeta. L'endemà van poder comprovar que H. M. no li va voler donar la mà al metge quan li la va veure (de fet, va retirar la seua pròpia mà: havia desenvolupat una REC), encara que no sabia explicar el motiu de per què no havia volgut donar-li-la. Aquesta història ens indica que podem tenir records emocionals allunyats de la consciència, però que aquests records poden guiar d'alguna manera la nostra conducta (es pot reflexionar com aquesta història és important per a entendre el desenvolupament de les fòbies). A partir d'aquest cas i d'altres, es va demostrar que els pacients amb lesions bilaterals de l'amígdala no desenvolupen les REC; que els pacients amb lesions de l'hipocamp sí que desenvolupen REC encara que no tenen el record conscient de l'esdeveniment origen de la REC, i que els pacients amb lesions de l'amígdala i també l'hipocamp no desenvolupen la REC i tampoc tenen el record conscient de l'esdeveniment. Finalment, cal afegir unes paraules per a dir el que es coneix com a "amnèsia infantil" i que fa referència al fet que no tenim records explícits de quan teníem menys de 2-3 anys, i molt pocs de quan teníem 5-6 anys, encara que sí que sembla que tenim algun rastre de records de tipus emocional. La hipòtesi explicativa proposada de Nadel i Jacobs per a explicar açò es refereix al llarg període de maduració de l'hipocamp, ja que sembla que el sistema que forma els records inconscients dels esdeveniments traumàtics (amígdala) maduraria abans que l'hipocamp.

B-6.6 Hipermnèsia i síndrome de Savant

La hipermnèsia (o hipertimèsia) és un fenomen consistent en l'increment en el record net, és a dir, en el nombre total d'estímuls que recorda una persona en una determinada ocasió, siga en intents successius o entre grups experimentals. Aquests increments es donarien després d'un sol assaig d'aprenentatge i de manera gradual. Per a poder parlar d'aquest fenomen els increments han de ser significatius estadísticament. Es considera pròpiament com una instància d'increments en la memòria, concretament en el record net. Es produeix quan en una prova el rendiment és millor que l'aconseguit en una altra d'anterior, sense que hi haja hagut una nova adquisició o repàs. Aquest fenomen suposa que elements inicialment oblidats pel cervell podrien ser recuperats espontàniament. La repercussió d'aquest fet en l'estudi de la memòria és molt rellevant. Hi ha persones afectades per aquesta síndrome i ho manifesten perquè posseeixen una memòria autobiogràfica superior, és a dir que poden recordar fins al més mínim detall. De totes maneres, n'hi ha molt pocs casos, i encara no sabem quin procés cerebral n'és el responsable.

Per la seua banda, la síndrome del savi (també denominat del *Savant*) és una afecció rara, en la qual una persona amb discapacitats mentals significatives demostra determinades habilitats en un grau molt per sobre de la mitjana. Les

habilitats en les quals sobresurten estan generalment relacionades amb la capacitat de memoritzar, com la hipercalculia, les habilitats artístiques vinculades a la sinestèsia, la interpretació de mapes, la facilitat extraordinària per a aprendre idiomes o l'habilitat musical. En la immensa majoria dels casos, cada subjecte només mostra una d'aquestes habilitats excepcionals. Els afectats per la síndrome generalment pateixen algun trastorn del desenvolupament neurològic (com ara trastorns de l'espectre autista) o sofreixen una lesió cerebral. Si bé la condició generalment es manifesta en la infància, a vegades es desenvolupa en l'edat adulta. No es reconeix com una malaltia mental dins del DSM-5. S'estima que la síndrome del savi afecta una persona entre cada milió i afecta més homes que dones, en una proporció de 6 a 1. El 2009 s'estimava que hi havia menys de cent savis amb habilitats realment extraordinàries entre tota la població mundial. No se sap quina és la raó cerebral per a l'ocurrència de la síndrome, encara que s'ha proposat que seria deguda a una sobreactivació de l'hemisferi dret, juntament amb una lesió de l'esquerre, però aquesta teoria no ha sigut demostrada.

TEMA 7) MECANISMES SINÀPTICS DE L'APRENTATGE I LA MEMÒRIA

B-7.1 Efectes de l'experiència sobre l'estructura del sistema nerviós

Des dels anys cinquanta els autors s'han estat preguntant si l'experiència ambiental que rep un organisme al llarg de la seua vida és capaç de canviar "alguna cosa" en el cervell. Es va començar a treballar en rosegadors i rates, ja que és molt més senzill controlar l'ambient i poder observar els efectes d'aquest en el cervell dels animals. Rosezweig i els seus col·laboradors van dissenyar el que es coneix com a "ambient enriquit" o "estimulació enriquida" per tal d'esbrinar aquestes qüestions. Un ambient enriquit consisteix en un habitatge d'animals caracteritzat per un augment (en nombre i/o en complexitat) de l'espai, de l'activitat física i de les interaccions socials que poden fer els animals. Aquest tipus d'ambient al seu torn augmenta l'estimulació sensorial, cognitiva, motora i social que reben els animals. Els iglús, les rodes, els laberints de tubs i altres objectes de diferents formes i colors de l'entorn de l'habitatge fomenten aquesta estimulació sensorial cognitiva, social i motora, promovent l'exploració i la interacció. El disseny dels objectes del recinte canvia regularment per a presentar un entorn nou, al qual els ratolins es veuen obligats a adaptar-se. L'ambient enriquit s'associa amb molts canvis adaptatius en el cervell, el comportament i el metabolisme en ratolins de diferents edats i antecedents genètics. Per tant, l'ambient enriquit és un paradigma útil per a un ampli camp d'experiments estudiant els efectes del medi ambient en les funcions del cervell, siga la memòria, el control de la ingesta, l'aprenentatge... Els efectes de l'entrenament en un ambient enriquit es poden observar en els ratolins amb una exposició d'una setmana i es poden veure tant en animals vells com en joves. La conseqüència més coneguda i estudiada en els animals ha sigut l'obtenció d'una escorça cerebral més gruixuda. En l'àmbit microscòpic, l'escorça s'observa més gran perquè hi ha una major aportació de capil·lars sanguinis, un augment del nombre de les cèl·lules de la glia, i un major contingut de proteïnes al cervell (això possibilita per exemple un canvi positiu en els receptors de neurotransmissors, que són proteïnes al cap i a la fi). A més, un augment d'alguns d'aquests neurotransmissors, com ara l'acetilcolina, relacionada amb una millora en la memòria, també es pot observar. Quant a l'aspecte sinàptic, s'ha observat un augment de la grandària de les sinapsis, i també fins a un augment del 25% més en el nombre de sinapsi per neurona. Açò possibilita que els arbres dendrífics de les neurones puguen ser cada volta més grans i complexos a mesura que l'animal es desenvolupa per l'ambient enriquit, i amb això la massa cortical augmenta i l'escorça s'observa més gruixuda com hem dit.

En humans, per a mesurar el mateix efecte, es pot fer una ressonància magnètica i mirar el gruix de substància grisa que hi ha a l'àrea. Per exemple, s'ha mesurat la connectivitat de l'escorça somestèsica en músics professionals, i s'ha observat més volum en àrees somestèsiques, àrees motores, auditives i visuoespacials. A més, com més anys de música, més volum a les àrees i més plasticitat. També s'ha observat que els taxistes tenen més volum a l'hipocamp posterior que altres professions, ja que han de tenir un mapa visuoespacial bo per a moure's, i també que, a més anys de taxista, més volum, és a dir, que hi ha una diferència qualitativa entre els taxistes i els que no ho són, i una altra

diferència quantitativa dins del mateix grup de taxistes, per la qual els que tenen més experiència tenen més volum hipocampal. També van ser famosos els estudis amb practicants de jocs malabars que mesuraven la seua escorça parietal: aquests estudis demostraren que, si agafem un grup que no n'ha fet mai i els ensenyem durant 3 mesos (prenent una mesura de ressonància abans i una altra després de l'entrenament), s'observa un increment de substància grisa en àrees motores. Però, a més, si després els tenim 3 mesos més sense entrenar, i fem una altra mesura de ressonància, s'observa que disminueix la substància grisa. En resum: si entrenes augmenta, si deixes d'entrenar perds el volum, amb això podem concloure que els canvis plàstics estructurals es fan molt ràpidament. Totes aquestes dades en animals i en humans fan que, en els mitjans de comunicació i de divulgació, es diga que “el cervell és com un múscul” i s'ha d'entrenar. Metàfora útil, encara que no exactament correcta, perquè el teixit cerebral no és el de la musculatura com ja sabem.

Aquests conceptes relacionats amb el canvi cerebral en resposta a l'estimulació ens duen a explicar el concepte de plasticitat sinàptica.

B-7.2 Definició de plasticitat sinàptica

El concepte de plasticitat sinàptica ha passat de la controvèrsia a la plena acceptació per part de la comunitat científica. Es pot definir com la capacitat del sistema nerviós (SN) per a canviar en resposta a pressions ambientals, lesions o modificacions en l'estat intern de l'organisme (Nieto Sampedro, 1988). Per tant, la plasticitat fa referència a la modificació del substrat neural del cervell, concepte que antigament no s'acceptava, ja que es pensava que el cervell era estàtic i que no canviava al llarg del cicle evolutiu. La plasticitat és el suport de processos com l'aprenentatge i la memòria, i gràcies a ella podem observar una recuperació del SN després de sofrir lesions. La modificació estructural es produeix com a resultat de canvis ambientals i canvis en el desenvolupament (durant el desenvolupament regular del cervell o després de danys o malformacions focals com ara un traumatisme cranioencefàlic).

Afortunadament, i donat que existeix la plasticitat, a través d'entrenaments es poden recuperar les funcions, per tant en aquest cas és un mecanisme adaptatiu per a la supervivència i el funcionament òptim. De totes maneres, és incorrecte pensar que la plasticitat sempre resulta en alguna cosa “bona”, ja que a vegades, com que ens referim als canvis en resposta a lesions, el cervell pot fer-ne de no adaptatius. Per exemple, una resposta de creació d'una “cicatriu de glia” en el còrtex després d'un traumatisme, és capaç d'originar una epilèpsia posttraumàtica deguda a una deficient plasticitat/adaptació. En resum, la plasticitat fa referència al canvi cerebral, i encara que és una cosa positiva la seua existència, cal tenir en compte que el canvi no sempre resulta adaptatiu. A més, la plasticitat és una característica intrínseca del SN, és a dir, que tenim plasticitat cerebral des del naixement, en èpoques prenatales i també postnatales, i es manté activa al llarg de tota la vida de l'individu. Per tant, és màxima durant el desenvolupament, però no es perd en la maduresa.

B-7.3 Aprenentatge en un sistema nerviós simple

Com ja comentarem en temes anteriors, l'aprenentatge no associatiu engloba les formes més senzilles d'aprenentatge: l'habitució i la sensibilització. Ambdues canvien el comportament després de la simple exposició a estímuls. Es considera que aquest tipus d'aprenentatge és no associatiu perquè no cal fer una associació entre les accions i les conseqüències perquè ocórrega. L'habitució i la sensibilització modifiquen la sensibilitat als estímuls, encara que en direccions oposades. L'habitució consisteix en la reducció de la magnitud de la resposta conductual davant un estímulo innoeu que es repeteix amb freqüència en un període de temps breu. L'habitució és l'aprenentatge que fa que deixem de patir un sobresalt quan sentim sorolls intensos amb els quals ja estem familiaritzats. Per contra, la sensibilització és el procés que provoca que la resposta a un estímulo siga més intensa del normal perquè s'ha presentat anteriorment un estímulo que ha causat un sobresalt inicial intens, nociu o que provoca por.

Gran part del coneixement que tenim sobre els mecanismes fisiològics associats a l'habitució i la sensibilització deriven d'experiments fets amb l'*Aplysia californica*, o caragol de mar, duts a terme, principalment, pel premi Nobel Eric Kandel i els seus col·laboradors. Pot semblar sorprenent que es relacione un caragol amb el cervell humà, malgrat que queda clar que els seus cervells no són iguals, sent el caragol un invertebrat. No obstant això, els seus potencials d'acció i neurotransmissors són els mateixos que els nostres. L'elecció d'aquest model invertebrat rau en la simplicitat del seu sistema nerviós, que disposa en total d'unes 20.000 neurones centrals i molt grans. Aquest fet facilita l'estudi de cèl·lules individuals i permet seguir-ne les modificacions durant el curs de l'adquisició de nous aprenentatges i de la consolidació de la memòria. El sistema més estudiat en aquest invertebrat marí és el reflex de retirada de la brànquia. Aquesta està connectada amb el sífo (tub carnós derivat del mantell emprat per a expulsar l'excés d'aigua marina) per un circuit senzill que implica 34 neurones sensorials que intervenen en el processament de l'estimulació del sífo i connecten amb interneurons que fan d'estació de pas per a conduir la informació sensitiva fins a les 6 motoneurons que controlen el moviment de la brànquia.

Una estimulació tàctil breu i feble del sífo provoca la retracció reflexa de la brànquia. Ara bé, si el mateix estímulo es presenta d'una manera repetida, la resposta de retirada de la brànquia disminueix, fins a desaparèixer, i així es produeix habitució. A nivell fisiològic l'habitució es produeix per una disminució de l'alliberament de neurotransmissor des de les neurones sensorials cap a la resta del circuit. La disminució d'alliberament de neurotransmissor és deguda al fet que, en cada contacte feble repetit en les neurones sensorials, entra cada volta menys quantitat de calci (Ca^{++}) dins del botó terminal de la neurona sensorial, i amb això, el flux intern d'alliberament de neurotransmissor de la neurona sensorial es fa cada vegada més lent. Dit açò de manera col·loquial, és com si la neurona sensorial s'acostumara a rebre aquesta estimulació feble de manera repetida i cada vegada s'excita menys (és a dir, entra menys Ca^{++} en l'interior) i no dona resposta (no allibera neurotransmissor). Així doncs, si la resta

del circuit no rep el senyal activador del neurotransmissor de la neurona sensorial, tampoc no s'activa, i la resposta motora va desapareixent.

D'altra banda, el reflex de retirada de la brànquia es pot tornar més intens per un procés de sensibilització. Cada vegada que s'experimenta un estímul nociu es produeix un augment de les respostes reflexes defensives, que es pot generalitzar a altres estímuls, siguen aquests estímuls nocius o fins i tot estímuls normals. Així, definim la sensibilització com un augment de la intensitat de la resposta motora davant d'un estímul normal com a resultat de l'exposició prèvia a un estímul més intens. Així, si apliquem en primer lloc una descàrrega elèctrica a la cua de l'*Aplysia*, i tot seguit una estimulació no nociva en el sífó, observarem un increment de la resposta de contracció de la brànquia a aquesta estimulació no nociva del sífó, encara que la repetim diverses vegades (és a dir, l'estimulació nociva prèvia sembla "avisar" el sistema que hi pot haver algun perill, i no es pot activar l'habitució, per tant se segueix donant resposta, i si es repeteix en el temps, la resposta pot fer-se cada volta més intensa: ara apareix la sensibilització del sistema). Fisiològicament la sensibilització ocorre quan es produeix un augment en l'alliberament del neurotransmissor de les neurones sensorials cap a la resta del circuit a causa d'un fenomen conegut com a facilitació presinàptica. Aquest augment es deu al fet que, al principi, quan la cua rep la descàrrega elèctrica inicial (el primer estímul nociu), les neurones sensorials de la cua activen unes interneurons que les connecten amb les sensorials del sífó (són les interneurons que les "avisen"), ja que formen connexions sinàptiques axoaxòniques amb elles. El neurotransmissor que utilitzen aquestes interneurons per a la facilitació presinàptica és la serotonina. En fer aquesta modificació amb serotonina en el botó terminal de la neurona sensorial del sífó, el botó obri més els seus canals de calci i entra més calci en la neurona sensorial, que llavors allibera més quantitat de neurotransmissor a la resta del circuit, i amb això arriba un potencial d'acció augmentat a les neurones motores, i per tant la resposta motora va fent-se més intensa cada vegada.

B-7.4 Potenciació a llarg termini

En neurociència, la "potenciació a llarg termini" (PLT, o també LTP per "*long term potential*") és un procés que ocorre en la membrana de la neurona, i que explica com és possible assentar els aprenentatges i quines són les seues bases fisiològiques. El procés es pot considerar com una mena de "sensibilització neural", per la qual hi ha una intensificació duradora en la transmissió de senyals entre dues neurones, que resulta de l'estimulació sincrònica d'ambdues (segons el principi de Hebb). De fet, és un increment persistent en la força de la sinapsi, que segueix a una estimulació d'elevada freqüència d'una sinapsi química. La LTP és un dels diversos fenòmens que podem estudiar de la plasticitat sinàptica: la capacitat de la sinapsi química de canviar la seua força. Donat que es creu que els records estan codificats per modificacions de la força sinàptica, es considera la LTP com un dels mecanismes cel·lulars principals subjacents a l'aprenentatge i al procés de la memòria. Així doncs, la potenciació a llarg termini possibilita la remodelació d'estructures o circuits neuronals en el sistema nerviós: l'augment del nombre i grandària de les sinapsis, que a la fi representen la xarxa fisiològica on es pensa que es codifiquen tots els aprenentatges i coneixements

adquirits per la persona al llarg de la seua vida. La LTP va ser descoberta en l'hipocamp de conill per Terje Lømo el 1966. De fet, les recerques han posat el focus d'atenció en l'hipocamp quan han tractat estudiar el procés de l'aprenentatge a través de LTP, especialment en diverses estructures d'aquest: el gir dentat (o circumvolució dentada), la CA1 i la CA3.

Per a entendre bé la LTP, hem de recordar el principi de Hebb, que deia que si una sinapsi està activa aproximadament al mateix temps que ho està la neurona postsinàptica, aquesta sinapsi s'enfortirà ("quan les sinapsis febles i fortes d'una mateixa neurona són estimulades aproximadament al mateix temps, la sinapsi feble s'enforteix", deia Hebb). La LTP és un fenomen descobert en la formació hipocampal que ha confirmat el principi de Hebb. Les parts anatòmiques de la formació hipocampal, i adjacents, que estan implicades en la LTP i formen part de la seua xarxa són: primer l'escorça entorínica, que és la principal font d'aferències a la formació hipocampal, és a dir, el lloc per on entra la informació al sistema hipocampal; segon, la via perforant, que són els axons que van des de l'escorça entorínica a la circumvolució dentada; tercer, la circumvolució dentada en si, que és la part de la formació hipocampal que rep les aferències de l'escorça entorínica i les projecta al seu torn cap al camp CA3; quart, el camp CA3, que és la part de l'hipocamp que rep aferències de la circumvolució dentada i projecta al camp CA1; cinquè, el camp CA1, que ja projecta la informació fora de la formació hipocampal; i finalment els axons comissurals i col·laterals de Schaffer, que formen part de la xarxa de connexions entre CA1 i CA3 (els camps CA1 i CA3 junts es coneixen també com a "banya d'Amon").

Una definició senzilla de LTP (segons Bliss i Llom, 1973) és la següent: "La LTP és un procés pel qual l'estimulació elèctrica intensa i repetida de la via perforant causa un augment a llarg termini en la magnitud dels potencials postsinàptics excitatoris (PEP) en la circumvolució dentada" (i ara ja sabem que ambdues estructures es troben en la formació hipocampal). L'augment dels PEP és el que hem anomenat abans "facilitació sinàptica duradora"

MECANISME DE LA LTP

El procés de LTP (i per tant, podem dir que la memorització) comença quan la informació arriba al gir dentat des de l'escorça entorínica. Els axons es projecten a les cèl·lules de l'àrea CA3, que al seu torn projecten la informació a través de les de Schaffer a les cèl·lules del camp CA1. Això no obstant, perquè pugua donar-se la LTP, es requereixen dues condicions en aquesta xarxa: primera, una activació de les sinapsis (per part de la neurona presinàptica) i segona i al mateix temps, una despolarització de la neurona postsinàptica, ¿com pot ocórrer açò?

Si observem les sinapsis entre les cèl·lules dels camps CA3 i CA1, podem veure múltiples estructures que es relacionen amb la LTP, però són especialment rellevants els grups de receptors NMDA i AMPA, que tots dos són activats pel neurotransmissor glutamat. El receptor AMPA, quan s'activa, deixa que entren ions sodi (Na^+) a l'interior de la neurona. El receptor NMDA és permeable als ions de sodi (Na^+) i també als de calci (Ca^{2+}). A més, en condicions normals, els receptors NMDA estan bloquejats per un ió de magnesi (Mg^{2+}), el qual impedeix l'entrada dels ions de sodi (Na^+) i calci (Ca^{2+}) a la cèl·lula.

Quan un potencial d'acció viatja al llarg de l'axó presinàptic de les col·laterals de Schaffer, es produeix l'alliberament del glutamat. En principi, sembla que ja tenim la primera de les condicions esmentades abans. Però, quan aquest estímul electroquímic és de baixa potència, la quantitat de glutamat que s'allibera des de la neurona presinàptica és baixa. Amb el baix nivell de glutamat, els receptors AMPA postsinàptics s'obren i una petita quantitat de sodi (Na^+) entra en la neurona postsinàptica, fent que es produïska una petita despolarització (augmenta la càrrega elèctrica de la neurona). El glutamat també tractarà d'unir-se als receptors NMDA de la mateixa neurona postsinàptica, però com que n'hi ha poc i la neurona no està prou despolaritzada, no passa res, no pot unir-se (recordem que el magnesi (Mg^{2+}) està bloquejant-los). En aquest cas, per tant, no tenim la segona de les condicions necessàries per a la LTP: quan el senyal rebut és petit, la resposta postsinàptica no és suficient per a aconseguir la sortida de l'ió magnesi (Mg^{2+}) que bloqueja els NMDA, per la qual cosa no entra el calci (Ca^{2+}) a la postsinàptica i no es dona la potenciació a llarg termini. En canvi, quan es dona una alta freqüència (repetició) de potencials d'acció presinàptics, viatjant pels axons col·laterals de Schaffer, s'allibera una major quantitat de glutamat en l'espai sinàptic. Ací sí que tindriem ja la primera de les condicions necessàries per a la LTP. El glutamat alliberat en gran quantitat s'unirà primer als receptors AMPA, fent que entre una major quantitat de sodi (Na^+) a l'interior de la neurona postsinàptica, gràcies al fet que el canal roman obert durant més temps. El fet que entre més sodi (Na^+) a l'interior de la cèl·lula postsinàptica provoca una despolarització d'aquesta, i això aconsegueix repel·lir finalment l'ió de magnesi (Mg^{2+}) del receptor NMDA gràcies a un procés anomenat repulsió electroestàtica. Arribat aquest punt, el receptor NMDA activat per glutamat ja permet l'entrada de sodi (Na^+) i calci (Ca^{2+}) pel seu porus. Per tant, i aquest és el punt essencial, el fet que el magnesi (Mg^{2+}) siga expulsat fa que pugui entrar el calci (Ca^{2+}), que inicia els canvis físics responsables de la LTP. La introducció de calci (Ca^{2+}) a l'interior de la neurona postsinàptica actua com un segon missatger, activant múltiples processos intracel·lulars que intervenen en la PLT. El calci (Ca^{2+}) activa certes proteïnes quinases (enzims encarregats de la fosforilació de proteïnes): la PK-A (proteïna quinasa A), la PK-C (proteïna quinasa C), la TK (tirosina quinasa), i sobretot la CaM-KII (calci calmodulina quinasa tipus II), involucrades en l'activació de factors de transcripció genètica de molècules com ara la CREB (la CREB és una proteïna que actua com a factor de transcripció genètica i que té molta relació amb la memòria i l'aprenentatge).

Sabent açò, hem de tenir en compte que la PLT ocorre en dues fases:

Fase primerenca: Durant la fase primerenca el calci (Ca^{2+}) es fusiona amb les seues proteïnes de fusió, i causa la inserció de nous canals d'AMPA en la membrana cel·lular de la sinapsi entre les cèl·lules del camp CA1 i CA3 (és a dir, augmenta el nombre de receptors AMPA i per tant augmenta la possibilitat d'allargar l'estimulació postsinàptica). Aquests nous receptors AMPA estaven emmagatzemats a l'interior de la neurona, i només poden alliberar-se gràcies a l'influx de calci (Ca^{2+}) que procedeix del receptor NMDA. Gràcies a això, els canals AMPA estaran disponibles en futures connexions sinàptiques. Els canvis induïts durant la fase primerenca només duren unes poques hores.

Fase tardana: Durant la fase tardana, es dona una entrada major de calci (Ca^{2+}), la qual cosa provoca que s'activen factors de transcripció genètica que fan que se sintetitzen noves proteïnes com ja comentarem abans. Algunes d'aquestes proteïnes acabaran sent nous receptors AMPA, que seran inserits també en la membrana neuronal. A més, es dona un increment en la síntesi de proteïnes de factor de creixement, que porten al creixement de noves sinapsis i són la base de la plasticitat sinàptica. Així, d'aquesta manera, el cervell canvia estructuralment a mesura que es va aprenent. Aquestes noves sinapsis es formen entre les neurones de CA1 i CA3, i permeten una connexió més forta. Els canvis de la fase tardana són més duradors: van des de les 24 hores a tota la vida. També es produeixen canvis presinàptics perquè la neurona postsinàptica secreta un missatger retrògrad: l'òxid nítric (amb aquesta molècula, la neurona postsinàptica li ofereix feedback a la presinàptica dels seus canvis, i potència que s'allibere encara més glutamat des de la presinàptica i, amb això, que la LTP siga també més duradora).

Per tant, l'activació d'aquestes cascades moleculars finalment provoca diversos canvis estructurals en la dendrita que augmenten l'efectivitat de la sinapsi, incloent-hi el canvi de forma de l'espina dendrítica on es localitzen les sinapsis perquè pugui haver-n'hi més quantitat, l'augment de la superfície de la sinapsi, que així pot abastar més receptors, i la creació de noves sinapsis (amb noves ramificacions) que seran la base fisiològica de la memòria.

B-7.5 Depressió a llarg termini i memòria

Si s'ha entès bé el fenomen de la LTP, com una mena de "sensibilització" de les sinapsis, es podrà entendre sense dificultat la depressió a llarg termini (o *long term depression*, LTD) com una mena "d'habitució" d'aquestes, a causa d'impulsos febles repetits. De fet, la LTD s'ha estudiat amb relació a l'oblit i l'extinció de les conductes, i es pot definir com una disminució duradora de l'eficàcia de la transmissió sinàptica (no s'ha d'entendre açò necessàriament de manera negativa, ja que hem de considerar que l'oblit forma part de l'aprenentatge també i que moltes vegades és imprescindible oblidar per a poder aprendre bé les coses). Ocorre quan una sinapsi s'activa repetidament però a una freqüència baixa, i va ser descoberta per Masao Ito (1982) en les cèl·lules de Purkinje en el cerebel dels conills. Hi intervenen, per tant, les cèl·lules de Purkinje, i també fibres paral·leles i fibres grimpadores. La LTD s'obté quan aquestes dues fibres són estimulades al mateix temps amb baixes freqüències (i solament en aquesta condició), ja que l'eficàcia de la sinapsi entre les fibres paral·leles i les cèl·lules de Purkinje disminueix (LTD). Quant als receptors, la LTD és deguda a reducció del nombre i la sensibilitat dels receptors AMPA (que com ja saben d'abans, són els receptors no-NMDA del glutamat).

B-7.6 Neuroquímica de la memòria

En aquest punt anem a fer un resum de les principals troballes quant a alguns neurotransmissors i neuromoduladors coneguts i la seua relació amb la memòria i l'aprenentatge.

En general, i atès tot el que s'ha explicat en temes i punts anteriors, s'ha de recordar que la dopamina intervé sobretot en els processos de reforçament. La serotonina hem vist justament abans que té un paper rellevant en el procés de sensibilització neural, i el glutamat hem estudiat com és imprescindible el seu paper en la memòria i l'aprenentatge a partir de la seua funció en la LTP (i LTD).

Ara comentarem breument algunes altres molècules. El lector ha de tenir en compte que en aquest manual no s'aprofundeix massa en cada neurotransmissor, i sols s'ofereixen les nocions principals en la seua relació amb el tema de la memòria, donat que se segueix la Guia docent oficial de l'assignatura Psicologia Fisiològica II.

ACETILCOLINA (ACh)

La relació de l'acetilcolina amb la memòria es coneix des de fa temps. Deutsch *et al.*, en els anys 60 i 70) demostraren que els agonistes ACh afavorien la memòria en animals, i els antagonistes la interferien. De seguida es va proposar la hipòtesi colinèrgica de la memòria, que encara es manté. Aquesta hipòtesi postula que aquesta substància és essencial per a les funcions mnèsiques també en humans, ja que en la malaltia d'Alzheimer, en què, com és sobradament conegut, hi ha una manca de records progressiva i degenerativa, s'ha demostrat que el nivell d'acetilcolina està molt disminuït, i a més va disminuint a mesura que la malaltia es fa més greu i el malalt és més incapaç d'aprendre i memoritzar informació.

ADRENALINA

L'adrenalina és un dels principals moduladors endògens de la memòria, encara que la relació d'ambdues no està lliure de controvèrsia, i sobretot, no és directa ni senzilla. A priori, hem de considerar que seria lògic que les hormones de l'estrès, com ara l'adrenalina i el cortisol, tingueren un paper especial en la memòria; al cap i a la fi, des d'un punt evolutiu ha de ser important emmagatzemar records associats a fets traumàtics com una manera de protegir-nos... O podria no ser així necessàriament? Doncs diverses investigacions manipulant la quantitat d'adrenalina i el nivell de memòria, han arribat a la conclusió que la seua relació és més aviat en forma de U invertida, és a dir, no és lineal. Açò vol dir que, les quantitats baixes d'adrenalina en el cos no són capaces d'afavorir la memòria ni l'aprenentatge, però les quantitats molt elevades tampoc l'afavoreixen gaire. Cal tenir un nivell "òptim" d'adrenalina

perquè la petjada memorística es pugui veure enfortida (el que no sabem és quin és concretament aquest nivell òptim!). Una altra de les controvèrsies al voltant de l'adrenalina i la memòria és la següent: sabem que l'adrenalina, secretada al cos per les glàndules suprarenals, no pot travessar la barrera hematoencefàlica del cervell i, per tant, no pot exercir el seu efecte directament sobre el sistema nerviós... Però com poden ser, doncs, els efectes que s'han trobat en les recerques, si l'adrenalina no entra en el sistema nerviós? S'han proposat dues hipòtesis ben diferents. La primera és la hipòtesi de la glucosa, segons aquesta, la influència té lloc a través de l'augment dels nivells de glucosa en sang (de fet, la mateixa glucosa afavoreix la memòria d'una manera similar a l'adrenalina); d'aquesta manera, no seria directament l'adrenalina, sinó més aviat que l'efecte directe de l'adrenalina, que és augmentar la glucosa, fa que el cervell vagi rebent més d'aquesta glucosa i d'aquesta manera pot afectar la memòria. La segona de les hipòtesis proposa que l'adrenalina té una acció indirecta en el sistema nerviós a través del nervi vague (al qual l'adrenalina pot afectar), i que aquest nervi podria tenir al seu abast l'efecte d'activar l'alliberament de noradrenalina (NA) en l'amígdala (sabem que la NA té un efecte afavoridor de la memòria, en especial de les memòries emocionals que com sabem depenen de l'amígdala).

HORMONA ADRENOCORTICOTRÒPICA (ACTH)

Si continuem amb la premissa lògica que l'estrès és capaç d'afavorir la memòria i l'aprenentatge (almenys una quantitat no exagerada ni sostinguda d'estrès, com ja vam comentar en el primer tema) haurem de considerar també els efectes de la resta de molècules que formen part de l'eix hormonal de l'estrès per excel·lència: l'eix hipotàlem-hipofisiari-adrenal. Aquest eix, recordem breument, està format pel senyal hipotalàmic (CRF, factor d'alliberament de la corticotropina), després pel senyal hipofisiari (ACTH, corticotropina, també coneguda com a hormona adreno-cortico-tròpica) i ja després pel senyal adrenal, que és el cortisol. Doncs bé, de totes aquestes molècules, el grup de De Wied *et al.* (en els anys 60 i 70) ja van demostrar que la falta d'ACTH (per hipofisectomia) afebleix greument la capacitat d'aprenentatge de l'evitació activa en rates. L'evitació activa és un paradigma pel qual la rata ha d'evitar un xoc elèctric amb una resposta motora determinada. L'aprenentatge d'aquesta resposta, clarament influïda per l'estrès de la situació, s'empobreix molt si la rata manca d'ACTH. Per altra banda, l'ACTH també és capaç de contrarestar l'efecte amnèsic de diversos agents (per exemple un xoc electroconvulsiu, modulats per a simular la teràpia electroconvulsiva que s'aplica als pacients amb depressions greus, i que és capaç de provocar-los amnèsia). En general, doncs, l'ACTH es pot considerar un antiamnèsic (cal considerar que no és exactament el mateix afavorir la memòria que impedir l'oblit).

VASOPRESSINA (ADH) I OXITOCINA

La neurohipòfisi (part posterior de la hipòfisi) allibera dues hormones a la sang: la vasopressina i l'oxitocina. El mateix grup de De Wied, en els anys 60, ja demostrà que la vasopressina té un efecte facilitador sobre la memòria en les rates, especialment quan es tracta de tasques amb un component aversiu, per això es pot considerar també un antiamnèsic com l'ACTH comentada abans. No obstant això, hi ha dubtes i controvèrsia al voltant de quin és el mecanisme mitjançant el qual ho fa: es creu que l'efecte d'aquesta molècula sobre la memòria ocorre a través de la seua influència sobre l'alliberament de noradrenalina, encara que també és destacable la seua influència sobre l'alliberament d'ACTH. Aquests dos fets fan un poc confús esbrinar l'efecte directe concret de la vasopressina (si és que en té), ja que aquestes dues molècules per elles mateixes ja són capaces d'afavorir la memòria. Per altra banda, es creu que l'oxitocina és un agent amb capacitat amnèsica, ja que té efectes pertorbadors sobre la memòria en les rates. També, en les dones embarassades i que acaben de parir és conegut l'efecte amnèsic amb l'augment dels nivells d'aquesta hormona (de fet, durant molt de temps es deia que aquest efecte amnèsic del part podria ser evolutiu, ja que si les dones es recordaren dels dolors del part, no voldrien tenir més fills!). Però, per altra banda, altres investigacions més recents han proposat que l'oxitocina podria ser un agent afavoridor de la memòria si ens referim a un cert tipus de tasques de memòria social.

OPIACIS ENDÒGENS

Els opiacis endògens (per exemple les endorfines) són cadenes de proteïnes elaborades pel mateix organisme, que s'encarreguen d'estimular les àrees cerebrals que li produeixen plaer a l'organisme. Són conegudes com a opiacis endògens pel fet que la seua composició química i la seua actuació és molt semblant a la dels derivats de l'opi, com l'heroïna i la morfina. Es tracta de molècules que en general no produeixen un senyal nerviós per si mateixes, però que modulen i alteren la sensibilitat neuronal a altres substàncies (és a dir, són neuromoduladors). En animals, l'administració d'opiacis endògens deteriora l'aprenentatge d'evitació (aquest és un aprenentatge aversiu en el qual l'animal ha d'evitar estimulacions nocives) i per tant s'ha proposat un efecte amnèsic per a aquestes substàncies, però potser és a causa que els opiacis endògens atenuen els efectes aversius intrínsecs de la tasca (cal tenir en compte que els opiacis endògens tenen també la funció d'eliminar o atenuar les sensacions de dolor físic) i és per això que, si observem que la rata sembla que "s'oblida" d'aprendre la tasca (i amb això torna a rebre l'estimulació nociva) pot ser que no siga per la raó d'oblidar-se, sinó que realment l'estimulació no li fa mal, no li resulta dolenta de primera. Així doncs, queda en interrogant saber si realment tenen un efecte amnèsic o sols analgèsic. Per altra banda, semblaria que aquestes substàncies participen positivament en la memòria i l'atenció en

humans, facilitant aquestes funcions, en la mesura que el benestar augmenta la capacitat i molts estímuls són associats a estats emocionals, però els resultats són contradictoris quan es fan tasques de laboratori. En general, doncs, s'accepta que els opiacis endògens tenen un efecte amnèsic, mentre que el seu bloqueig facilita la memòria, encara que això depèn de molts factors i serviria sols per a determinats contextos experimentals.

NORADRENALINA (NA)

La noradrenalina és un conegut facilitador de la memòria, l'atenció i l'aprenentatge. Els seus efectes són molt importants perquè facilita l'establiment de potenciació a llarg termini (LTP) que, com ja hem dit en punts anteriors, és la base fisiològica de l'emmagatzemat d'informació. La NA augmenta l'entrada de Ca^{2+} en la neurona postsinàptica i per tant pot reforçar per si mateixa el procés de LTP.

COLECISTOCININA (CCK)

La CCK és una hormona duodenal que, segons algunes investigacions, sembla que afavoreix la memòria, encara que hi ha moltes contradiccions.

ANDRÒGENS

En animals, s'ha observat que en les èpoques d'aparellament s'augmenta la capacitat d'aprenentatge, coincidint amb una elevació dels nivells d'andrògens. Això ha dut a la hipòtesi de si els andrògens podrien tenir un efecte facilitador de la cognició. En humans, s'ha plantejat la hipòtesi que la declinació en les concentracions de DHEA (dehidroepiandrosterona, un precursor d'andrògens) podria accelerar el procés d'envelliment en aspectes físics i cognitius. No obstant això, els estudis sobre aquesta relació van mostrar resultats contradictoris, i per altra part, els estudis han descartat un efecte afavoridor clar de la testosterona en la memòria, almenys en humans. Però, a diferència de les recerques clíniques, estudis realitzats en rosegadors joves i vells sí que han establert que la DHEA i la T milloren la memòria en diverses tasques.

BLOC C: BASES BIOLÒGIQUES DELS PROCESSOS COGNITIUS SUPERIORS

TEMA 8) MECANISMES PSICOBIOLÒGICS DELS PROCESSOS COGNITIUS SUPERIORS

C-8.1 Asimetria cerebral

Fins que Paul Broca no va localitzar el llenguatge, en concret la facultat d'articular les paraules, a l'hemisferi esquerre (tercera circumvolució frontal esquerra, BA 44), els investigadors no s'havien plantejat la possibilitat que el cervell fos asimètric. Al mateix temps, la relació contralateral de l'hemisferi esquerre amb la preferència manual (dretana) constitueix la primera evidència de l'asimetria funcional dels hemisferis cerebrals. Fins aleshores, els hemisferis havien estat considerats simètrics, tant anatòmicament com funcionalment. A partir d'ací, es van succeir una sèrie d'aportacions que van confirmar l'existència d'asimetria tant anatòmica com funcional. Per a estudiar-la s'han utilitzat procediments diferents segons l'època. Els anomenats estudis clínics, en els quals s'utilitzen pacients amb lesions cerebrals, són els de més tradició, ja que constitueixen el primer acostament a l'estudi de l'asimetria cerebral. El seu objectiu és analitzar i comparar els efectes produïts per lesions unilaterals. La seua lògica és senzilla: si una lesió en un hemisferi produeix un efecte determinat, que no es produeix després d'una lesió similar en l'altre hemisferi, podem concloure que és el primer el que està relacionat funcionalment amb l'activitat objecte d'estudi. En conjunt, els estudis clínics han aportat proves importants sobre l'especialització hemisfèrica per a diferents funcions psicològiques, i han contribuït significativament a la nostra comprensió actual del fenomen de l'asimetria cerebral. A més, també tenim proves amb estudis no clínics, fets amb persones normals, sense patologia, per exemple a través de ressonància magnètica o tècniques de lateralització d'estímuls, que confirmen l'existència d'aquestes asimetries.

ASIMETRIES ANATÒMIQUES

Si ens referim només a les asimetries anatòmiques o morfològiques (les diferències en la forma que es presenten entre els dos hemisferis), podem destacar les següents: primera, al lòbul temporal hi ha una estructura anomenada *planum temporale* que és major en l'hemisferi esquerre (més endavant comentarem alguna cosa d'açò); segona, el cervell presenta l'anomenat "*torque cerebral*", és a dir, l'asimetria oposada dretana-esquerrana entre les regions frontal i parietooccipital d'ambdós hemisferis (o cosa que és el mateix: que la punta del frontal dret i la punta del parietooccipital esquerre són més prominents cap avant i cap arrere respectivament que els seus oposats). A més, sabem que aquest *torque* és específic humà i no es relaciona amb la grandària de l'encèfal; i, finalment, tercera asimetria anatòmica: la cissura de Silvio és més llarga i recta en l'hemisferi esquerre que en el dret. Aquestes asimetries (almenys la primera i la tercera) sembla que tenen a veure amb la facultat lingüística, que s'ha desenvolupat de manera molt més complexa en els humans.

Encara que es tenen referències d'asimetries anatòmiques des de la darrerria del segle XIX (diferències en grandària o pes dels dos hemisferis, asimetries en la cissura de Silvio, en el volum del lòbul occipital, etc.), l'interès pel tema renaix el 1968, després de la publicació dels treballs sobre el *planum temporale* fets per N. Geschwind i W. Levistky. Aquests autors van trobar que en el 65% dels cervells humans examinats el *planum temporale* esquerre era més gran, en el 24% dels cervells no hi havia diferències, i en un 11% el més gran corresponia a l'hemisferi dret. Aquestes dades han estat confirmades posteriorment per altres autors i, a més, s'ha observat que aquestes asimetries s'originen en la 16a setmana d'embaràs, i es poden mesurar en el cervell de fetus al cap de 30 setmanes de gestació, amb una distribució similar a la que es presenta en adults. El *planum temporale* és una regió cortical, de forma triangular, localitzada en la superfície superior del lòbul temporal, just al costat del gir de Heschl, que conté còrtex associatiu auditiu d'ordre superior. Sol estar lesionada en els pacients que tenen afàsia de *Wernicke* (comprensió alterada) i sembla que seria un substrat important per al procés de certs aspectes lingüístics.

A més cal tenir en compte alguns aspectes referits al tema de les asimetries anatòmiques. Primer, la investigació ha trobat que els cervells d'esquerrans i de dones són en general més simètrics (també menys lateralitzats funcionalment). Segon, l'asimetria interhemisfèrica trobada respecte al volum relatiu dels lòbuls cerebrals és complementària, de manera que el lòbul frontal és prou simètric, el temporal esquerre és més gran volumètricament que el dret, però en canvi el parietal i occipital són més grans en l'hemisferi dret que en l'esquerre. Per altra banda, no se sap si hi ha una relació isomòrfica entre asimetria anatòmica i lateralització funcional, encara que és plausible (per exemple, el temporal esquerre és més gran i també és l'hemisferi dominant per al llenguatge en la major part dels dretans, però, no en tots). Finalment, és important comentar que aquestes asimetries es consideren típicament humanes, però els estudis n'han trobat algunes en els ximpanzés (*planum temporale* més gran en l'hemisferi esquerre, encara que amb una proporció d'individus no tan alta com en els humans)

ASIMETRIES FUNCIONALS

HEMISFERI ESQUERRE I LLENGUATGE

Durant molt de temps l'interès de les investigacions amb l'asimetria es va centrar exclusivament en els processos verbals i, consegüentment, en el paper dominant de l'hemisferi esquerre. Encara que avui sabem que altres processos tenen també una organització asimètrica, el llenguatge és possiblement un dels processos més cridanerament lateralitzats i ha estat l'objecte d'estudi en la majoria dels treballs d'investigació en aquest camp. Al llarg dels nombrosos anys transcorreguts des dels inicis de l'estudi de les diferències hemisfèriques ha estat present la vinculació especial de l'hemisferi esquerre amb el llenguatge. El que sí que ha sofrit variacions és la manera com s'ha definit aquesta vinculació, des de les postures més qualitatives o "absolutes" fins a les més quantitatives o "de grau". La idea central s'ha mantingut perquè, des de diferents perspectives, les proves que donen suport a la relació entre l'hemisferi esquerre i el llenguatge són molt abundants.

En els estudis clínics, amb subjectes lesionats, s'ha posat clarament de manifest que la incidència de trastorns afàsics després de lesions de l'hemisferi esquerre és substancialment més gran que la seua incidència després de lesions de l'hemisferi dret, especialment en pacients dretans. Aquestes alteracions en el llenguatge produïdes per lesió de l'hemisferi esquerre afecten tant l'àrea de la producció del llenguatge com de la seua comprensió. Així, podem trobar reducció de la fluïdesa verbal, trastorns articularis i fonètics, errors de denominació, alteracions en la construcció sintàctica, trastorns en la comprensió del llenguatge oral, etc. També se'n presenten alteracions en llenguatge escrit, tant de la lectura com de l'escriptura. Aquestes investigacions amb pacients lesionats, juntament amb altres fetes amb subjectes amb el cos callós seccionat i també amb subjectes normals (que veurem més endavant) han conclòs que el llenguatge és processat fonamentalment en l'hemisferi esquerre en gairebé el 95% dels dretans i fins al 70% dels esquerrans. Per a la resta del 30% d'esquerrans que ens queden, tindriem dos patrons diferents: per un costat el 15% sembla que té la representació a l'hemisferi dret, i l'altre 15% restant d'esquerrans semblen tenir una representació bilateral del llenguatge en els dos hemisferis. En resum, l'hemisferi esquerre presenta una clara dominància en el processament lingüístic en aspectes com l'articulació, l'anàlisi fonològica, la fluïdesa verbal, la denominació, els aspectes gramaticals i sintàctics, i també els mecanismes de la comprensió. Aquesta superioritat es refereix tant al llenguatge oral com a l'escrit (lectura i escriptura).

HEMISFERI DRET I LLENGUATGE

Quines són les capacitats lingüístiques de l'hemisferi dret? (si és que en té). Aquesta pregunta ha anat cobrant importància en anys recents, sobretot amb l'esdeveniment de les tècniques de neuroimatgeria, que són capaces d'avaluar una gran quantitat de persones normals sobre la base del seu metabolisme cerebral. Ja hem assenyalat que avui dia l'hemisferi esquerre no es considera com l'únic responsable del processament verbal. Encara que el seu paper predominant és un fet ben establert, diversos autors han proposat l'existència de certes capacitats lingüístiques en l'hemisferi dret. L'origen d'aquests informes és divers. Un primer grup el constitueixen els estudis sobre la capacitat de l'HD per a assumir algunes funcions verbals després de lesió de l'esquerre. Els resultats d'aquests treballs es poden considerar com a proves indirectes sobre una potencialitat de l'HD per a participar en els processos verbals en condicions no patològiques. Entre aquestes proves indirectes, les hemisferectomies (resecció àmplia o total d'un hemisferi) primerenques constitueixen una prova clara de la plasticitat cerebral. Una hemisferectomia esquerra, feta en els primers anys de vida, comporta una reorganització cerebral en la qual l'HD assumeix les competències habitualment associades a l'absent HE. Aquesta reorganització permet un desenvolupament del llenguatge aparentment normal, encara que un examen detallat posa de manifest que la capacitat de l'HD per a assumir les funcions lingüístiques no és completa. Els hemisferectomitzats esquerres presenten certes dificultats per al processament sintàctic i fonològic de certa complexitat. Unes altres proves indirectes (encara amb dades clíniques) de les capacitats de l'HD procedeixen de l'estudi de la recuperació funcional després de lesions àmplies de l'HE en adults. En general, el llenguatge espontani es manté pràcticament absent (és el que es diu "afàsia global"), mentre que la

comprensió sol experimentar una evolució més positiva, que permet dur a terme certes tasques de designació o comprendre ordres simples. Atesa la destrucció massiva de les àrees clàssicament vinculades al llenguatge, aquesta evolució positiva ha estat atribuïda a la participació de l'HD en la comprensió verbal simple. A més, s'han obtingut proves més directes en estudiar l'efecte de les lesions del mateix hemisferi dret sobre el llenguatge. Encara que els trastorns lingüístics importants estan absents quan la lesió afecta l'HD, un examen complet posa de manifest l'existència de certes alteracions: en la prosòdia (entonació, ritme, inflexions, etc.), en determinades tasques de lèxic i semàntiques (denominació, judicis de similitud semàntica, apreciar relacions d'antonímia, etc.) i en el processament dels aspectes contextuals del discurs (metàfores, ironia, humor, etc.). A més, com hem dit al principi, les tècniques de neuroimatgeria han demostrat activacions de l'hemisferi dret en resposta a tasques lingüístiques (amb certes limitacions sobretot relacionades amb la gramàtica i la fonologia). Per tant, a partir de totes les dades anteriors podem concloure que l'HD és apte per a processar la prosòdia i l'entonació, i també és capaç de manejar-se amb un lèxic semàntic simple (substantius concrets i familiars) i entendre la relació entre el llenguatge en el seu context (la qual cosa és molt important per a la comunicació), però en canvi no és apte per a processar gramàtica (hem de tenir en compte que a major complexitat menor capacitat) ni tampoc per a processar la fonologia. Afegit a tot l'anterior, hi ha algunes coses que matisen encara més la relació de l'hemisferi dret amb el llenguatge. Per una part, com hem dit, la percepció és molt més bilateral que la producció i expressió lingüística; aquesta darrera és prou més lateralitzada i una tasca més d'hemisferi esquerre. També cal reflexionar sobre el tipus de lectura occidental: la nostra és una lectura analítica i basada en símbols fonètics, la qual cosa afavoreix el processament per part de l'hemisferi esquerre, però, si utilitzem els llenguatges ideogràfics basats en dibuixos —com ara els jeroglífics o l'idioma japonès *kanji*— donaríem lloc a processament en hemisferi dret? Alguns estudis amb ressonància magnètica funcional ho han demostrat, en associar la simbologia ideogràfica per a la comunicació amb l'activitat de l'hemisferi dret.

PROCESSAMENT VISUOESPACIAL, MUSICAL, EMOCIONAL I ATENCIONAL

Totes aquestes funcions han estat d'alguna manera avaluades des de diversos paradigmes experimentals (clínic i no clínic) per tal d'esbrinar si el cervell les processa també de manera asimètrica, afavorint més un hemisferi o un altre.

Quant a les funcions visuoespacials, s'accepta que en general es processen amb més eficàcia en l'hemisferi dret. De fet, els pacients amb lesions de l'hemisferi dret veuen deteriorades les seues capacitats espacials i constructives, s'altera la capacitat d'orientació (sobretot en 3D), la construcció de figures, fins i tot el dibuix si la lesió és important. S'accepta, doncs, que les xarxes que s'encarreguen del processament visuoespacial són localitzades principalment en el lòbul parietal de l'hemisferi dret, però això no vol dir que l'hemisferi esquerre no participe en res, sinó que més aviat és una qüestió de precisió en la localització d'objectes en l'espai: d'alguna manera sembla que l'hemisferi dret funciona com una mena de GPS intern, que és molt més exacte a l'hora de localitzar alguna cosa en l'espai que l'hemisferi esquerre. Després tenim el processament musical, en què hi ha hagut molta controvèrsia des del començament de les investigacions. Avui

s'accepta que l'hemisferi dret percep la música com un tot, d'una manera global i holística. No obstant això, si tenim un subjecte musicalment entrenat (és a dir, un músic professional) que està més acostumat a "llegir" la música (per exemple a separar els components i els instruments de la peça musical en parts diferencials), llavors sembla que l'hemisferi esquerre serà predominant per a encarregar-se d'aquesta tasca (o almenys s'activa més en les dades de ressonància magnètica). Una altra funció en la qual s'ha involucrat de manera preferent l'hemisferi dret és el processament de les emocions, com ja vam veure algunes dades al primer tema. Recordem que l'expressió de les emocions es processa en l'hemisferi dret, i la percepció de les emocions alienes també. Recordem que tot això era matisat per l'experiència subjectiva de l'emoció: el model de la valència emocional postula que les emocions positives es processen en l'hemisferi esquerre i les negatives en el dret, mentre que el model motivacional postula que les emocions d'acostament es processen en l'hemisferi esquerre i les d'evitació en el dret (i que normalment tots dos models coincideixen, però no sempre, com en la còlera/ira). Finalment, comentarem breument els models del processament atencional amb relació a l'especialització hemisfèrica. Si bé és cert que els models que tracten d'explicar el processament neurològic de l'atenció són nombrosos i alguns molt complexes, ací sols comentarem aquells models que han posat l'accent en l'asimetria funcional de l'atenció, és a dir, models que postulen que un dels dos hemisferis és més important per a atendre que l'altre. Hem de considerar que, en general i dins dels tipus d'atenció (qüestions que són, insistim, molt més extenses que aquestes breus lletres) hi ha, per una part, el que entenem com a "matriu atencional", també coneguda com a *arousal* o "atenció tònica", que vindria a definir-se com aquell nivell d'activació que ens possibilita poder atendre alguna cosa (per exemple, si la nostra activació és tan baixeta que estem mig adormits o inconscients, evidentment no podrem atendre bé res), i, per altra, tenim el "canal atencional", conegut com a atenció selectiva, que ens indica on es dirigeix l'atenció d'una persona en un moment donat, on es fixa la seua atenció (i és clar que, perquè pugui ocórrer que una persona fixe l'atenció en alguna cosa, primer ha de tenir una bona base, un *arousal* correcte). Doncs bé, quant a la matriu atencional, se sap que l'especialització és de l'hemisferi dret, ja que les lesions en aquest hemisferi tenen més sovint com a conseqüència l'aparició de quadres de confusió (*síndrome confusional*) que alteren molt l'atenció de base, tònica. Per la seua banda, s'accepta que el canal atencional (l'atenció selectiva) es lateralitza de manera que l'hemisferi dret atén a tots dos hemiespais i l'hemisferi esquerre només l'hemiespai contralateral (és a dir, a la dreta). Aquesta proposta s'origina en l'observació de les diferents conseqüències que tenen les lesions frontoparietals si són produïdes en l'hemisferi esquerre o en el dret. Si la persona sofreix una lesió a l'hemisferi dret, és més possible que presente un símptoma conegut com a "*neglect contralateral*". El pacient amb *neglect* (també conegut com a "heminegligència") ignora per complet l'estimulació en el costat contralateral a la lesió (és a dir, normalment és el costat esquerre el que és ignorat), però açò no és degut a cap problema de percepció, sinó que, senzillament, com que no atén a l'espai contralateral, no fa cas, i per tant no respon a les estimulacions presentades en aquest costat (per a ell no existeixen). El *neglect* no és tan greu ni apareix tan sovint quan la lesió es produeix en l'hemisferi esquerre. Aquestes observacions clíniques han portat a la conclusió que l'hemisferi dret pot atendre ambdós costats de l'espai (i per això, si lesionem

l'HE no es pateix *neglect*, ja que l'HD pot atendre a encara als dos costats), però l'hemisferi esquerre sols atén al costat dret (i per això, si lesionem l'HD, el pacient presenta *neglect*, ja que l'HE no és capaç d'atendre als dos costats per ell mateix).

Finalment, s'ha de comentar que aquestes són les dades més importants quant a lateralització funcional d'estímuls, però que s'ha tractat de buscar-ne en moltes àrees funcionals (per exemple, memòria o lectura Braille) amb resultats contradictoris. El tema de l'especialització hemisfèrica funcional pot resultar circular i amb conclusions errònies o mal interpretades, per la qual cosa es demana una certa precaució a l'hora de donar aquests resultats com a definitius.

C-8.2 Cervell dividit

TÈCNiques D'ESTUDI DE LA LATERALITZACIÓ HEMISFÈRICA

Com ja hem comentat abans, l'estudi de les diferències tant funcionals com anatòmiques entre els dos hemisferis es pot fer des de diferents perspectives. En general hi ha estudis clínics, fets amb pacients amb diverses lesions i patologies, i estudis fets amb població sana. Les patologies que més s'han estudiat en relació amb aquest tema són les lesions cerebrals traumàtiques, l'epilèpsia, i les patologies que afecten la substància blanca, com ara el "cervell dividit" (a continuació comentarem aquesta patologia bé) o l'esclerosi múltiple. En ambdós casos, els estudis es fan aplicant unes tècniques especials que serveixen per a lateralitzar estímuls, és a dir, que presenten l'estimulació de manera que la rep sols (o preferentment) un dels dos hemisferis.

Entre aquestes tècniques destaca el test de Wada, o test de l'amital sòdic. En el test de Wada es tracta d'aplicar una injecció d'un anestèsic (amital o amobarbital) en l'artèria caròtida del pacient, per a produir una anestèsia reversible de l'hemisferi contralateral (açò es pot aconseguir perquè l'artèria cerebral mitjana irriga sols la part medial i lateral de cada hemisferi per separat). La lògica del test és que, si en anestesiar un hemisferi observem que una funció "s'apaga" (per exemple en anestesiar l'hemisferi esquerre, el pacient deixa de sobte de parlar) llavors podem deduir clarament que aquest hemisferi és l'encarregat d'acomplir tal funció. És una tècnica que s'ha utilitzat molt en quadres d'epilèpsia greu, en els quals s'ha de realitzar una hemisferectomia per a garantir la teràpia, però s'ha de decidir quin dels dos hemisferis s'ha d'extirpar (normalment s'extirpa aquell que NO processa el llenguatge, després de comprovar-ho amb la prova de Wada). La prova de Wada és molt sensible i específica, i ha demostrat que el llenguatge es processa en l'hemisferi esquerre per al 95% dels dretans i el 70% dels esquerrans (les proporcions esmentades en punts anteriors); no obstant això, és una tècnica arriscada (en cas que l'anestèsia s'infiltrés més enllà de l'artèria mitjana tindria efectes secundaris, fins i tot la mort del pacient) i per tant el seu ús es veu limitat al context clínic esmentat.

A part de la prova de Wada, tenim les tècniques de lateralització d'estímuls de tipus conductual, que per definició són no invasives, i que per tant es poden aplicar a qualsevol persona (incloent-hi malalts i sans). Les més conegudes són el taquistoscopi en la modalitat visual, i l'escolta dicòtica en la modalitat auditiva.

Com ja hem dit, es tracta de tècniques en les quals la informació és rebuda per un sol hemisferi (el contralateral), i açò ho poden aconseguir perquè s'aprofiten de l'especial configuració de les vies visuals i les vies auditives. Quant a les visuals, sabem que la informació que es projecta als extrems d'un camp (mentre el subjecte es troba mirant un punt fix del centre del camp visual i sense dirigir la mirada als extrems) és processada de manera contralateral per l'hemisferi contrari al costat de l'estimulació (per exemple, si projectem alguna cosa a l'extrem dret del camp visual d'una persona que està mirant al centre, el projectat es processarà per l'hemisferi esquerre). Quant a l'estimulació auditiva, si estimulem les dues orelles a l'hora, amb informació sincrònica (per exemple amb parells de síl·labes diferents en les quals se'n sent una per cada orella a la vegada) se sap que serà l'hemisferi contrari el que finalment acabe processant aquesta informació (és a dir, en condicions d'estimulació sincrònica i rebuda amb auriculars aïllants, el que rebem per l'orella dreta és processat per l'hemisferi esquerre i el que rebem per l'orella esquerra és processat per l'hemisferi dret. I és important recordar que açò no ocorre amb l'audició normal). Sabent les nocions bàsiques de com funcionen aquestes tècniques, podem deduir que l'avantatge d'un camp visual o d'una orella significa que la tasca utilitzada està lateralitzada (és a dir, es processa) en l'hemisferi contralateral. Per exemple, quan una persona rep un test d'escolta dicòtica, en el qual rep una llista de moltes d'aquestes parelles de síl·labes sentides de manera sincrònica, i obté un "avantatge de l'orella dreta" (entén de manera clara més sovint la síl·laba de l'orella dreta que la de l'esquerra). Això significa que la tasca verbal l'ha processada el subjecte en l'hemisferi esquerre (aquest és resultat normal per al material verbal per a la major part de les persones com sabem). D'aquesta manera, es poden testar moltes persones sanes, i això s'ha fet, per a comprovar que les proporcions de representació lingüística segons hemisferis i preferència manual, que va proposar Wada amb el seu test, són correctes en la població general, i sembla que més o menys és així. Com a dada interessant afegida, fins i tot s'han desenvolupat alguns aparells un poc més invasius, però amb molta més precisió de cara a la lateralització de l'estimulació en un sol hemisferi, com ara la lent Z, que és una mena de lentilla per a col·locar damunt de l'ull (un poc incòmoda) que és capaç d'aconseguir lateralitzar la informació sols a un hemisferi, ja que bloqueja l'accés de la comunicació visual a la meitat de la retina. Amb això, la persona és més lliure de moure els ulls i dirigir la mirada cap on vulga, i es poden fer molta més quantitat d'experiments diferents (encara que com que és molt molest i amb certs riscos per a l'ull no se sol usar tant com les altres tècniques).

CAL·LOSOTOMIA O "CERVELL DIVIDIT"

Hem dit que molts d'aquests experiments s'han fet en població clínica, i que les persones que pateixen epilèpsia han estat especialment estudiades amb aquestes tècniques. D'entre totes les tècniques de lesió interessants per a l'estudi de les diferents funcions hemisfèriques, destaca la cal·losotomia, comissurotomia, o ablació del cos callós. Els estudis de subjectes comissurotomitzats (també coneguts com a estudis de cervell dividit) parteixen de pacients als quals se'ls ha seccionat algunes de les comissures cerebrals, especialment el cos callós. Aquesta operació es fa quan tenim un pacient amb epilèpsia greu, que no ens dona resposta a cap fàrmac (és refractari) i volem que

els seus atacs es queden limitats a un sol hemisferi: en tallar totes o quasi totes les connexions (comissures) entre els dos hemisferis aconseguim aquest objectiu, i a més l'operació alleugera molt les crisis comicials i fins i tot en alguns casos aconseguim que les crisis desapareguen del tot. Hem de recordar que el cos callós, la comissura més gran de l'encèfal, es compon de dos milions de fibres que creuen d'un costat a l'altre i connecten així els dos hemisferis, per la qual cosa l'operació es considera molt invasiva i sols s'aplica en context clínic i amb pacients seleccionats. Aparentment l'operació no té conseqüències (els pacients mostren després un QI normal i funcions cognitives normals), però en sotmetre al subjecte a tècniques de lateralització apareix la síndrome de "cervell dividit", que explicarem a continuació. Els treballs amb subjectes comissurotomitzats han aportat també dades contundents sobre l'especialització de l'hemisferi esquerre per al llenguatge. Una de les primeres evidències es va observar amb el taquistoscopi, en projectar el dibuix d'un objecte en cada camp visual. Si es projectava en el CVD-HE (recordem: camp visual dret—hemisferi esquerre), el subjecte responia correctament el nom de l'objecte i el descrivia sense problemes. En canvi, si es projectava sobre el CVE-HD (recordem: camp visual esquerre—hemisferi dret), el subjecte responia que "no veia res". Ara bé, si se li mostraven després diversos objectes, perquè elegís entre diverses alternatives amb la mà esquerra el que corresponia amb el dibuix, o bé se li demanava que ho dibuixés, ho feia correctament. El problema no era, per tant, de percepció o reconeixement, sinó que residia en la incapacitat de l'hemisferi dret per a respondre verbalment, encara que sí que podia donar una resposta amb la mà esquerra (d'una manera un poc sorprenent per als experimentadors!). En resum, quan la informació es lateralitzava a l'hemisferi esquerre dels subjectes comissurotomitzats, aquests mostraven tenir unes capacitats verbals pràcticament equivalents a les d'un subjecte normal, però quan la informació es projectava a l'hemisferi dret, que no té accés als centres del llenguatge, localitzats en l'hemisferi esquerre, els subjectes es manifestaven "afàsics" i "agràfics". Aquest comportament com de patologia, però sols sota certes condicions experimentals és el que s'ha anomenat síndrome de cervell dividit.

En certa manera, podem dir que el que ocorre amb els subjectes que tenen el cos callós seccionat és una exageració del que passa amb persones normals. De fet, l'objectiu de molts treballs fets amb subjectes neurològicament normals va ser també demostrar la capacitat superior de l'hemisferi esquerre per a processar matèria verbal amb les mateixes tècniques que s'utilitzen en aquests pacients (reproduir els resultats amb població normal). Així, s'ha obtingut una superioritat del CVD-HE al taquistoscopi usant estímuls visuals com lletres, síl·labes, trigramas i paraules. En la modalitat auditiva el processament per part de l'hemisferi esquerrà (reflectit en un avantatge de l'orella dreta com ja vam explicar) s'ha obtingut mitjançant la presentació de síl·labes o dígits i, en menor mesura, de paraules o frases. No obstant això, els resultats obtinguts en subjectes neurològicament normals conformen un panorama relativament confús. Es confirmen les descobertes bàsiques obtingudes en les altres aproximacions, però la superioritat observable de l'hemisferi esquerre per a una tasca verbal en particular depèn d'un gran nombre de factors. Alguns dels factors que fan desaparèixer l'avantatge de l'HE actuarien prevalent la participació dels mecanismes visuoespacials de l'HD (tasques d'identitat física, judicis

igual/diferent, etc.). En altres casos, es proposa que alguns d'aquests factors faciliten la manifestació de les capacitats verbals de l'HD.

C-8.3 Principals funcions corticals i els seus trastorns

Més enllà de les asimetries funcionals, la investigació s'ha preocupat per les funcions corticals independentment de si es lateralitzen a un hemisferi o l'altre. Però en aquest tema és important fer una distinció general entre àrees primàries, àrees secundàries i àrees d'associació, i esbrinar les seues funcions diferencials.

Les àrees primàries (sensorials i motores) ocupen una mica menys de la meitat de l'escorça cerebral humana. Histològicament tenen particularitats que les defineixen i separen entre elles, i també de les grans àrees anomenades d'associació. És important considerar que les àrees sensorials primàries reben la informació, però no descodifiquen el significat de l'estimulació. Per part seua, l'àrea motora primària envia la informació i ordres de tipus motor sense haver-les programades ni organitzades per si mateixa. Per tant, podem dir que les àrees primàries no fan una gran tasca quant a la percepció ni planificació de l'estimulació. En canvi, les àrees adjacents a les primàries són més importants per a aquestes tasques. Es coneixen com a àrees secundàries, encara que alguns textos les classifiquen ja com a àrees d'associació, i uns altres no; els darrers textos els donen una rellevància concreta i especial. Les àrees sensorials secundàries realitzen una descodificació completa de la informació i elaboren una percepció unimodal (per exemple, en la visual secundària es reconeixen els objectes visuals). Per part seua, l'àrea secundària premotora organitza una seqüència complexa d'actes motors per a enviar a la motora primària. La resta de l'escorça està ocupada per les àrees pròpiament associatives (també dites "d'associació", "terciàries" o fins i tot "secundàries multimodals, polimodals, o heteromodals"). Diem així les regions que realitzen una elaboració més complexa de la informació, integrant la que reben de les diferents àrees secundàries en una sola percepció unificada. Aquest processament consisteix en la interpretació de la informació sensorial, que genera, d'aquesta manera, les percepcions, és a dir, les representacions concretes que l'encèfal produeix de l'entorn en el qual es desplega en un moment temporal concret. Per a fer això, l'encèfal integrarà també informació emocional i de la memòria (subcortical). Les àrees associatives planifiquen, prenen decisions i adquireixen habilitats motores a partir de totes les percepcions. Tot aquest procés el farem servir per a desenvolupar les capacitats cognitives (pensament abstracte, llenguatge) i produir la ment conscient. Per a aprofundir en les funcions de l'escorça associativa, definim la cognició com la "capacitat de parar esment (atendre) als estímuls externs o del mitjà intern, d'identificar el seu significat, i planificar respostes significatives". Aquestes habilitats es relacionen amb àrees de l'escorça associativa: l'escorça prefrontal (planificar), l'escorça parietooccipital o parietal posterior (atendre), i l'escorça temporal inferior (identificació).

ESCORÇA PREFRONTAL: LA PLANIFICACIÓ

El lòbul frontal és un gran segment de còrtex que és ben delimitat entre les dues cissures de Silvio i Central, i que abasta tota la superfície anterior a aquestes cissures. En l'àmbit funcional, en el lòbul frontal podem trobar, en general, tasques de tipus motor i tasques de tipus executiu, amb una gran part d'aquestes encarregades de la planificació (entenent per planificació, en general, aquelles accions conductuals amb contingut cognitiu, que tenen un objectiu i una meta rellevant per a l'organisme). Si anem parant esment en les diferents circumvolucions corticals des de la cissura central cap endavant, primer trobem la circumvolució precentral. Aquesta zona es coneix com a àrea motora primària i és on es troba l'origen cerebral del moviment voluntari (de fet, la seua lesió ens portarà una paràlisi contralateral). Aquesta zona és capaç d'enviar les ordres de tipus motor cap al cos per a la seua execució, però (com vam comentar al punt anterior) ella mateixa no és capaç de planificar aquestes accions. Ara bé, juntament amb la motora primària i continuant cap endavant a la part anterior de l'encèfal, de seguida trobem l'àrea premotora o d'associació motora i l'àrea motora suplementària. Aquestes àrees ja no són primàries sinó d'associació. En les àrees premotores es processa l'organització de patrons complexos de moviment. A més, són unes àrees molt interessants, ja que s'hi troba el sistema de "neurones espill", que s'activen quan observem altres fer coses, fins i tot solament amb la intenció dels altres de fer aquestes coses, per la qual cosa s'entén que és un sistema molt important per a l'aprenentatge per imitació i per al desenvolupament d'empatia i altres emocions prosocials (ja es va parlar d'aquest sistema en el capítol dedicat a les emocions). La lesió de les àrees premotores en general ocasiona apràxies, que són trastorns dels moviments complexos apresos, i també alteracions d'aquest sistema de neurones espill, que afecten l'empatia. A les àrees premotores, a més, trobem l'àrea B44, o àrea de Broca, concretament a la tercera circumvolució frontal de l'hemisferi esquerre, que és molt important per a la producció i expressió del llenguatge, donat que es dedica a la planificació i organització dels patrons de moviments complexos que intervenen en la parla humana. Quan lesionem aquesta àrea patim l'afàsia de Broca, en la qual el pacient no pot articular el llenguatge parlat (encara que la seua comprensió del llenguatge pot ser prou bona). En el següent tema es parlarà amb més profunditat dels diferents tipus d'afàsies. Finalment, en la part més anterior del lòbul frontal, anomenat prefrontal, podem trobar moltes àrees més petites que s'encarreguen dels diferents aspectes relacionats amb les funcions executives. Aquestes funcions són típicament humanes (encara que en alguns animals com per exemple micos i corbs s'han trobat habilitats executives simples) i entre elles tindriem la planificació, la resolució de problemes, la presa de decisions, i la integració de patrons morals i ètics. Les investigacions tracten d'associar subàrees dins d'aquest prefrontal que tinguen relació amb algun d'aquests aspectes. Per exemple, se sap que l'orbitofrontal (una zona del prefrontal que es troba justament per damunt de les òrbites oculars, en l'extrem

més anterior del lòbul frontal) té relació amb els comportaments de tipus ètic i d'ajustament a les normes socials del context social on es viu. De fet, la lesió de la part anterior del lòbul frontal es coneix com a síndrome del frontal o també “*frontalització*” i fa referència a un tipus de pacient amb comportament semblant al de Phineas Gage (del qual vam parlar en el primer tema).

ESCORÇA PARIETAL POSTERIOR: L'ATENCIÓ

El lòbul parietal el trobem encaixat entre la cissura de Silvio i la central, però en la part posterior de l'encèfal. Es troba ben delimitat del frontal per la cissura central, i del temporal, que queda per davall de la cissura de Silvio. Ara bé, els límits del parietal amb el lòbul occipital són més dubtosos, ja que no hi tenim una cissura principal profunda que els separe, per això de vegades es parla de parietal posterior, i altres voltes de parietal-occipital, per a referir-se a aquesta zona cortical frontera entre tots dos. Si volem descriure les funcions corticals del lòbul parietal des de la cissura central cap endarrere, primer ens trobarem la circumvolució postcentral, una àrea cortical primària que en aquest cas s'encarrega de la transmissió sensitiva corporal. És a dir, totes les sensacions rebudes pel cos es projecten a aquesta zona cortical en primer terme, però, com ja sabem, les àrees primàries fan una primera descodificació de l'estimulació, però encara no són capaces de percebre i entendre completament la informació que duu aquesta estimulació. Si lesionem aquesta zona primària, tindrem una pèrdua de sensibilitat contralateral. Una vegada fora de l'àrea primària, més endarrere, es troba l'àrea d'associació sensorial multimodal: ací s'integren totes les sensacions corporals i d'alguna manera la persona pren consciència de la seua identitat corporal (i de fet hi ha algunes dades curioses amb pacients lesionats en aquesta zona que informen de simptomatologies i sensacions extracorpòries i alienes respecte del propi cos). A més, també podem patir una apràxia a conseqüència d'una lesió al parietal, suposadament perquè les pràxies, que al cap i a la fi no són més que moviments complexos prèviament apresos, necessiten una integració sensorial corporal òptima per a poder produir-se (el cervell no podrà moure bé aquelles parts del cos de les quals no sàpia com estan col·locades; necessitem un feedback sensorial per a moure'ns correctament, i si el feedback no es dona perquè el parietal és lesionat, apareixerà l'apràxia). A més, la funció d'atenció selectiva es troba també representada en el parietal posterior, de manera que si tenim una lesió en aquesta zona, més probable si aquesta és en l'hemisferi dret, tindrem un *neglect* o hminegligència (el lector observarà que açò ja s'ha explicat abans, en parlar de les funcions de l'hemisferi dret al començament de tema: ara sols cal afegir que és el lòbul parietal, encara que també el frontal però menys sovint, el responsable d'aquesta malaltia, i de fet el parietal dret el més important de tots). Per últim, és destacable comentar les funcions de la part més posterior del lòbul parietal, ja tocant l'occipital, que es coneix com a àrea B39, i també circumvolució angular, i també àrea TPO (temporo-parieto-occipital, per raons òbvies!). L'àrea 39 és molt important per al

llenguatge, ja que és capaç de descodificar el llenguatge escrit, que es presenta en el seu codi visual particular, i traslladar-lo a codi oral, perquè els centres del llenguatge encarregats de la comprensió del llenguatge oral el processen. Per tant, l'àrea B39 es coneix com "l'àrea de la lectura", i quan la lesionem tenim un pacient que no pot comprendre el llenguatge escrit, simptomatologia coneguda com a alèxia, que es tractarà amb més profunditat en el tema següent.

ESCORÇA TEMPORAL INFERIOR: LA IDENTIFICACIÓ

El lòbul temporal el podem trobar per davall de la cissura de Silvio, delimitant la frontera entre ell i els lòbuls frontal i parietal, que queden per damunt. Tal com ocorria amb el parietal, la part posterior del lòbul temporal va transformant-se en el lòbul occipital quan arribem a l'extrem més posterior de l'encèfal, i els límits entre el temporal i l'occipital no són ben definits. Si fem un mapa des de l'occipital endavant, en la part posterior de l'occipital trobem l'àrea B17 (també anomenada escorça estriada), que és l'àrea visual primària, on es projecta la informació rebuda en les retines i que viatja per les vies visuals. Quan la lesionem tenim com a conseqüència un escotoma (on part del camp visual es perd) o fins i tot una ceguesa cortical completa. Una vegada més, ja sabem que l'àrea primària fa sols una elaboració primerenca de la informació (en aquest cas, de la informació visual), i que seran les àrees adjacents, envoltant a la 17, les àrees encarregades d'acomplir la funció perceptiva d'una manera detallada. Són les àrees B18 i B19 o àrea visual secundària (de fet, la B18 i B19 se segreguen en diferents subzones i són capaces de percebre per separat els components visuals de la informació exterior, com ara forma, color, profunditat i moviment). En general, la lesió de l'àrea visual secundària té com a conseqüència una malaltia anomenada agnòsia visual, on la persona no és capaç de reconèixer el que veu. A més, l'agnòsia visual pot referir-se a tota l'estimulació o sols a aspectes concrets de la mateixa (com per exemple, agnòsia sols per als colors o sols per al moviment). Com ja s'ha explicat en el tema 4, quan s'ha tractat l'aprenentatge visual, des del lòbul occipital cap a la part basal de l'encèfal, al llarg del lòbul temporal inferior, trobem l'escorça d'associació temporal inferior, on podem observar el processament de la via de la identificació, on el cervell s'adona de quina cosa és allò que ha vist. Al temporal inferior-posterior es troba el gir fusiforme, encarregat de reconèixer els rostres humans. La seua lesió provoca una de les agnòsies més cridaneres: la prosopagnòsia, on el pacient no reconeix els rostres aliens, fins i tot de vegades ni tan sols el seu propi. Finalment, cal dir que el lòbul temporal és també molt important per al llenguatge: hi trobem l'àrea B41 i B42, que és l'àrea auditiva primària (i la seua lesió té com a conseqüència una sordesa cortical) i al costat tenim l'àrea B22 o àrea del llenguatge de *Wernicke*. D'aquesta àrea, i del llenguatge en general, es tractarà en profunditat en el tema següent.

TEMA 9) BASES NEUROANATÒMIQUES DEL LLENGUATGE I ELS SEUS TRASTORNS

D-9.1 Introducció

Una definició àmplia de llenguatge seria aquella que el defineix com “aquella funció complexa que permet expressar i percebre estats afectius, conceptes i idees, per mitjà de signes acústics o gràfics (Rondal, 1981)”. La comunicació també inclou aspectes paraverbals, que són els acompanyants vocals del llenguatge (per exemple el timbre de veu, l’entonació, les pauses...) i aspectes no verbals, que són els acompanyants no vocals del llenguatge (per exemple l’expressió facial, la mirada, les postures i els gestos).

La funció principal de les àrees del còrtex que es dediquen a representar el llenguatge és utilitzar un sistema de símbols amb la finalitat de comunicar-se (signes parlats, sentits, escrits, llegits, o fins i tot en el llenguatge dels sords, gesticulats i observats). Per això, la funció essencial de les àrees corticals del llenguatge, i del llenguatge en si mateix, és la representació simbòlica. Obeir un conjunt de regles desenvolupades per a poder utilitzar aquests símbols (gramàtica), ordenar els símbols per a general significats útils (sintaxi) i donar a les paraules una valència emocional apropiada (prosòdia) són factors importants i fàcils de reconèixer, independentment de la manera particular de fer la representació i l’expressió. Alguns aspectes que cal destacar del llenguatge, en particular del llenguatge humà, són els següents: per una part, permet que els nostres descobriments siguin acumulatius (ja que amb el llenguatge nosaltres podem transmetre’ls a la següent generació). Sabem, a més, que es va desenvolupar a partir de gestos i que té gran valor de supervivència per als humans com a espècie ultrasocial que som. Al voltant de la seua adquisició, podem comentar que el seu aprenentatge es dona en gran part per imitació, però que una gran part del procés és innat. És a dir, els humans naixem amb la capacitat d’adquirir el llenguatge de manera innata (portem el cervell preparat “*de fàbrica*” per a això), encara que hem d’estimular el sistema per a poder aprendre la llengua. De fet, si no s’estimula el sistema, s’atrofia i mai no se’n desenvolupa correctament, com és el cas dels anomenats “xiquets salvatges” trobats a vegades a soles en la selva o tancats des de menuts, que no poden comunicar-se bé. Aquests casos clínics ens demostren que hi ha un període temporal crític en el desenvolupament del llenguatge, ja que, en el cas d’aquests xiquets, s’ha demostrat que no poden aprendre el llenguatge d’una manera correcta encara que se’ls tracte d’ensenyar més tard, quan són adults, a causa de la manca d’estimulació lingüística quan eren petits (és a dir, en el moment temporal correcte).

Quant als models animals del llenguatge, han resultat inadequats. És a dir, no es pot tractar de desenvolupar un model animal de llenguatge humà, encara que els animals sí que tenen les formes pròpies de comunicació. Sembla que hi ha un salt qualitatiu entre els animals i els humans en aquest tema, de manera que no podem modelar la funció de comunicació humana en animals inferiors (però sí que podem estudiar el seu propi llenguatge, i d’això s’encarrega l’etologia). Els tipus de comunicació que s’observen en els animals són molt estereotipats (per exemple, el cant dels ocells), mentre que el llenguatge humà es destaca d’altres

formes de comunicació per la seua productivitat (habilitat per a crear noves combinacions que representen idees noves). La comunicació humana implica (com hem dit abans) l'ús combinat de semàntica més sintaxi, i això possibilita una major productivitat. Els estudis de camp i de laboratori han demostrat que no sembla que existisquen tots dos elements en la comunicació dels primats no humans (i menys en animals inferiors), i això dibuixa una línia diferencial entre el nostre llenguatge i el dels animals.

Pel que fa al llenguatge animal, hi ha hagut nombrosos intents, encara que prou infructuosos, d'ensenyar a parlar a primats no humans (principalment ximpanzés). Un breu repàs històric dels intents d'ensenyar-los altres tipus de comunicació s'ofereix a continuació. Allen i Beatrice Gardner (1967) van criar el ximpanzé (femella) *Washoe* i tractaren d'ensenyar-li el llenguatge de signes americà (utilitzat pels sordmuts), el ximpanzé va aprendre unes 160 paraules i es considerà un fet de gran importància per a l'etologia. A partir d'això, alguns altres etòlegs es van dedicar a la mateixa tasca, per exemple Penny Patterson entrenà el goril·la (femella) *Koko*, que va aprendre un vocabulari d'unies 1000 paraules del llenguatge de signes (es poden consultar els vídeos en la web <http://www.koko.org>), i David Premack, treballant també amb ximpanzés, va aplicar una metodologia no verbal, amb sistemes augmentatius de comunicació (els SAAC), que treballen amb peces o símbols de colors que s'apeguen en un tauler magnètic; i amb això va aconseguir que els animals arribaren a formar frases curtes. Actualment, al Centre de Primats de Yerkes es continua treballant amb ximpanzés, i el llenguatge SAAC desenvolupat allí s'anomena *yerkish* (llenguatge de base informàtica en el qual diferents tecles d'una consola, amb dibuixos, representen paraules). Finalment, es pot destacar Susan Savage-Rumbaugh, que ha treballat molt amb bonobos (els bonobos són un tipus de ximpanzé que sembla molt als humans en algunes característiques socials i psicològiques) i ha demostrat que entenen més del que poden expressar (de fet, el bonobo femella *Kanzi* entén més de 3000 paraules). Així, tot i que aquests fets representen un pas molt gran, són molts els científics que han criticat les dades, i sobretot no estan d'acord a anomenar "llenguatge" la comunicació animal, ni tampoc la comunicació animal-humà. La principal crítica que s'ha fet és que els animals no formaven combinacions noves (les combinacions ja se'ls havia presentat i ells les imitaven), és a dir, que manquen de gramàtica, l'essència del llenguatge humà. Seguint aquest raonament, el llenguatge dels primats no humans posseeix 3 característiques diferencials: simplicitat, limitació (no són capaços de comunicar els seus estats interns i subjectius) i falta de referència (no són capaços de situar les informacions en el temps i el lloc exacte). El llenguatge humà, per contra, és summament variat i complex quant a aquests criteris. Les fonts d'informació que tenim al voltant de la complexitat del llenguatge humà venen dels estudis de lesions cerebrals (vasculars o traumàtiques), dels estudis de pacients amb el cervell dividit, i de dades obtingudes a partir d'humans sans sense cap patologia, mesurades amb l'ajuda de les tècniques d'escolta dicòtica i de la neuroimatgeria. En la comparació llenguatge animal / llenguatge humà, és interessant afegir que, des dels anys 2000 i la descodificació del genoma humà, la comparació entre aquest i el genoma del ximpanzé ha revelat algunes seqüències genètiques (és a dir, alguns gens) que són específiques de cada espècie (per exemple, els ximpanzés tenen un gen que sembla protegir-los de l'Alzheimer, i aquest gen s'ha perdut en els

humans). Doncs bé, relacionat amb el tema del llenguatge, en els anys noranta del segle XX es va descobrir un gen (i una proteïna que és codificada per aquest gen i que duu el mateix nom, FoxP2) que està relacionat amb el llenguatge humà (ja que un poc més endavant, a primers dels anys 2000, es va observar que de fet era un gen que no apareixia en la mateixa forma bioquímica en els ximpanzés, per tant era un gen exclusivament humà). El FoxP2 va tenir molta repercussió en aquells primers anys després del seu descobriment, encara que, fins ara, la seua funció exacta en el llenguatge no ha pogut ser esbrinada. Sembla que és un gen que ajuda a l'aparell bucofonador humà per a poder articular bé el llenguatge, i que, en el cas de problemes en aquest gen (com és el cas d'algunes famílies que porten un FoxP2 filogenèticament més antic en el seu ADN) el que s'afecta molt és l'articulació. Per tant, no podem dir absolutament que FoxP2 és "el gen del llenguatge humà" (encara que açò s'ha escrit així moltes vegades en els textos divulgatius), però sí que té relació amb una part molt important com és la parla humana correctament articulada.

D-9.2 Neuroanatomia dels processos del llenguatge

L'observació que el cervell i el llenguatge estan relacionats és considerablement antiga. Els papirs quirúrgics Evers i Smith (3000-2500 aC) informen d'allò que podria ser una possible afàsia motora (de Broca) en l'Antic Egipte. Més endavant, en el corpus Hipocràtic (384-322 aC) trobem referències a alteracions de la parla a conseqüència del dany cerebral. També la frenologia (que avui es consideraria una pseudociència, però en el s. XVIII-XIX representava un intent seriós de localitzar funcions sobre el crani de les persones, i que va aconseguir molt de renom amb Gall i Spurzheim) localitzà el llenguatge en l'ull esquerre (almenys va encertar el costat!). A banda d'aquestes dades històriques, anecdòtiques, la primera aportació científica que vinculà cervell i llenguatge la va fer a mitjan segle XIX (1861) un metge i antropòleg francès: Paul Broca. Es diu que Broca va tenir accés al treball d'un altre autor anterior, Dax, que ja havia suggerit en 1836 que hi havia una relació entre la conducta lingüística dels pacients amb trastorns del llenguatge i les seues autòpsies cerebrals, però en tot cas, va ser Broca qui va passar a la història com el "pare" de les afàsies.

Broca va examinar Leborgne, un pacient de 51 anys, amb motiu d'una extensa gangrena en la cama dreta. Quan Broca l'examinà, la seua parla es limitava a una expressió: "tan", que solia repetir dues vegades, encara que semblava comprendre el que se li deia. Davant qualsevol pregunta que se li fes, responia "tan tan", i acompanyava aquesta resposta amb gestos de la mà esquerra. L'examen post mortem de Leborgne va revelar un extens dany cerebral, a causa d'una infecció crònica, que afectava el crani, meninges i gran part de l'hemisferi esquerre. Broca va analitzar la lesió intentant establir quin n'era l'origen i la progressió, i relacionar aquestes dades amb l'evolució clínica. Arribà a la conclusió que la lesió original ocupava la base de la tercera circumvolució frontal esquerra. Aquesta lesió era la responsable de la pèrdua de parla que va patir inicialment el pacient. Posteriorment la lesió va avançar, i va ocasionar la paràlisi dreta. A partir de les dades reunides després de l'estudi de Leborgne, Broca proposà que la facultat per a articular el llenguatge estaria localitzada en la tercera circumvolució frontal esquerra, àrea que és coneguda des de llavors com a àrea de Broca. La lesió va resultar ser el que ell primer va denominar afèmia,

encara que posteriorment s'ha adoptat el terme afàsia, fins i tot per a referir-se a la seua aportació: afàsia de Broca.

Aquest treball, presentat poc després de la mort de Leborgne, es pot considerar el primer article científic sobre la relació cervell-llenguatge. Per primera vegada les conclusions es recolzen en l'historial d'un cas estudiat clínicament i anatòmicament. Destaquen els esforços per a aportar proves de la localització de la lesió causant de la pèrdua de la parla. Broca publicà alguns casos més d'alteracions en la parla amb lesions en l'hemisferi esquerre, i en 1865 va publicar un escrit de transcendència, en el qual se centra l'atenció sobre el fet que les lesions que alteraven la parla fossen a l'esquerra, i estableix que, per a les persones dretanes, l'hemisferi esquerre era el responsable de la parla. Des d'aquest moment, i fins als anys 60 (quan va aparèixer la tècnica de FSCr, o flux sanguini cerebral regional, l'antesala de les tècniques de neuroimatgeria), els models neurals del llenguatge es van basar en l'estudi de casos clínics. Es va descriure el substrat neuropatològic de les afàsies, i a partir d'aquest moment els autors van formular propostes (els models) per tractar d'entendre les bases neurals del llenguatge. Broca, i després Wernicke, van proposar els primers. I és que tot seguit als treballs de Broca, l'estudi de la relació cervell-llenguatge va experimentar un fort impuls. Carl Wernicke, amb sols 26 anys, publicà "El complex simptomàtic de l'afàsia: Un estudi psicològic sobre una base anatòmica", el 1874. Aquesta obra es pot considerar com la presentació de la primera teoria neuropsicològica del llenguatge. Segons el model connexionista presentat per Wernicke, el llenguatge és el producte de l'activitat d'una sèrie de centres (àrees corticals) i dels sistemes de connexions (fascicles d'associació) entre aquests centres. En la seua primera obra, Wernicke presenta diversos casos d'alteracions del llenguatge, a partir dels quals desenvolupa el seu model i descriu dues noves síndromes afàsiques. Dos dels seus pacients presentaven una alteració important de la comprensió. A més, tenien dificultats en la parla, encara que el trastorn expressiu era diferent del que havia assenyalat Broca. Sense arribar a l'extrem de Leborgne, els pacients amb lesions anteriors que havien estat estudiats fins al moment tenien una parla reduïda, esforçada i poc fluida. Els pacients descrits per Wernicke, per contra, parlaven amb fluïdesa, mantenien patrons d'entonació, però cometien errors en la parla: substituïen unes paraules per unes altres, amb semblança en la seua forma fònica o amb alguna relació semàntica (és a dir, les parafàsies, fonètiques o semàntiques). A vegades les paraules no guardaven cap similitud amb la suposada paraula real, o, fins i tot, eren paraules inexistents. La parla, encara que correctament articulada, podia mancar de sentit (jargonafàsia). L'estudi *post mortem* d'un d'aquests pacients va mostrar una lesió en la primera circumvolució superior temporal esquerra, que s'estenia cap al lòbul parietal. Wernicke, doncs, va suggerir que l'àrea lesionada constituïa un centre per a "les imatges auditives de les paraules". Aquest centre, conegut des d'aleshores com l'àrea de Wernicke, era necessari per a comprendre el llenguatge oral. La seua lesió produiria el que ell va denominar afàsia sensorial, caracteritzada per una alteració en la comprensió i coneguda des d'aleshores com a afàsia de Wernicke. A més, per a Wernicke, el llenguatge oral implicava la interacció entre els dos centres cerebrals (el de Broca i el seu), produint-se un flux d'activació des del posterior (W) a l'anterior (B). L'activació es transmet per mitjà d'un sistema de fibres des del gir temporal superior en l'àrea de Broca. Aquestes fibres d'associació van ser

identificades posteriorment com a fascicle arquejat. Wernicke observà que la lesió d'aquestes fibres provocava alteracions en la repetició i parafàsies (lesió que coneixem com afàsia de conducció). El model inicial de Wernicke es va continuar en els anys següents per Jules Dejerine, que incorporà un centre vital per a la lectoescriptura, una zona visual—verbal, localitzada en el gir angular (BA 39) que produïa alèxia (incapacitat per a llegir) si es lesionava.

Però, com és habitual en ciència, la reacció holista o “antilocaltzacionista” enfront dels models associacionistes no es va fer esperar: va començar poc després dels primers models connexionistes i va continuar fins ben entrat el segle XX. Pierre Marie (1906) va afirmar que la classificació de les afàsies en subtipus era un error. Propugnava que hi havia un únic tipus d'afàsia, per lesió en un quadrilàter perisilvià (és a dir, voltejant la cissura de Silvio) que consistiria en una alteració de la capacitat de comprensió del llenguatge a causa d'un trastorn general de la intel·ligència. Les dificultats articulatòries de l'anomenada afàsia de Broca serien només una disàrtria simple. Va mantenir un enfrontament espectacular amb Jules Déjerine, sobre els perfils de l'afectació del llenguatge en diversos casos clínics, i també sobre neuroanatomia i la localització de les lesions en els casos diagnosticats com a afàsia de Broca, especialment sobre la lesió descrita per Broca en el pacient “tan”, afirmant l'existència de lesió no sols en F3, sinó també en ínsula, GG.BB. i zona de Wernicke (la lesió real, descoberta anys després en poder observar tot el cervell de Leborgne mitjançant neuroimatgeria, va evidenciar que cap d'ells tenia tota la raó, ja que afectava F3, GG.BB. i també l'ínsula, però no l'àrea de Wernicke). Els autors holístics, com Pierre Marie i altres més moderns (Henry Head i Rurt Goldstein), encara que van fer propostes diferents entre ells, comparteixen l'intent d'explicar els diferents tipus d'afàsies com el resultat de l'alteració d'un factor únic (la intel·ligència, la capacitat simbòlica, l'actitud abstracta), no com el resultat de l'alteració de diferents centres o sistemes de connexions. Les seues propostes no van tenir una acceptació generalitzada, ja que resulta difícil assumir que trastorns tan generals puguen explicar els dèficits específics observats en els distints pacients afàsics. De tota manera, la història de la neuropsicologia fins a arribar als nostres dies ha demostrat que l'excés de localitzacionisme també arriba a ser inexacte, i els models més actuals, que descriuen xarxes interconnectades com a base i suport de les funcions cognitives (entre elles el llenguatge) i no tant pels centres neurals concrets, tenen una certa ressonància amb aquells models holístics del començament.

Les teories connexionistes es van perfeccionar una vegada passada la meitat del segle XX, amb els treballs de Norman Geschwind. Aquest autor va presentar el 1965 un article, "Síndromes de desconexió en animals i en l'home", en una revista important especialitzada en neurociència, en la qual analitza un conjunt de síndromes clíniques interpretant-les com a síndromes de desconexió, és a dir, com el resultat de la interrupció de determinats circuits cerebrals. Per a fer això, va partir d'un detallat estudi anatòmic de les connexions entre àrees corticals, entre estructures subcorticals i connexions d'ambdues. Aquest tipus d'anàlisi el va aplicar també als processos lingüístics, i va tornar a elaborar les propostes clàssiques amb noves evidències clíniques i anatòmiques.

El model de Geschwind assumeix la participació dels centres clàssics: L'àrea de Broca, localitzada en la tercera circumvolució frontal esquerra (F3, àrea 44 de

Brodmann), que conté les regles per les quals el llenguatge pot codificar-se com a articulació, els programes motors per a coordinar els moviments de la musculatura implicada en la parla. L'àrea de Wernicke (zona posterior de l'àrea 22 esquerra de Brodmann), que està involucrada en el reconeixement dels patrons del llenguatge escoltat, i contindria els models o formes auditives de les paraules. És la regió clau en els processos de comprensió del llenguatge. El fascicle arquejat connecta ambdues zones, de manera que els models auditius puguen transmetre's des de l'àrea posterior a l'àrea anterior. El gir angular (àrea 39 esquerra de Brodmann) és una zona de passada entre la regió visual i l'auditiva, que participa en la transformació del model visual d'una paraula en el seu model auditiu. Quant al funcionament, segons aquest model, quan una persona sent una frase (escorça auditiva primària) aquesta informació s'envia des de la primària a l'àrea de Wernicke per a ser entesa. D'aquí, la informació passa a l'àrea de Broca (a través del fascicle arquejat), on es processa i s'envia a l'escorça motora primària per a produir la resposta (repetició de la frase). D'altra banda, si llegim en veu alta, la informació visual de les paraules llegides s'envia al gir angular, que és una zona per a canviar la codificació de la informació, de visual a auditiva, d'aquí a l'àrea de Wernicke per a ser entesa, i després a Broca igualment. Evidentment, la localització cortical del llenguatge resulta més complexa que els supòsits plantejats pel model, però aquesta proposta continua vigent i és constantment millorada.

D-9.3 Trastorns del llenguatge i altres funcions relacionades:

TRASTORNS DEL LLENGUATGE ORAL: LES AFÀSIES

La classificació de les afàsies que proposa Geschwind és pràcticament idèntica a la proposada per Wernicke (afàsia de Broca, de Wernicke, de conducció i global). A més, reprèn la idea de les afàsies transcorticals, amb motiu de l'estudi clínic i anatomopatològic d'una pacient. Es tractava d'una dona estudiada durant 9 anys, després d'haver patit un enverinament per monòxid de carboni. Era incapaç de parlar espontàniament i no comprenia el llenguatge. De manera sorprenent, es va mostrar capaç de repetir, amb una articulació correcta, les paraules o frases que se li deien. L'examen *post mortem* va revelar una lesió cortical i de substància blanca que aïllava les zones del llenguatge de la resta de l'escorça (és a dir, la lesió se situava "fora" del que seria el quadrilàter al voltant de la cissura de Silvio, que havia proposat abans Pierre Marie, l'holista). Les àrees perisilvianes estaven, per contra, intactes: les àrees de Broca i Wernicke, i també les vies auditives i motores no n'havien estat afectades. Per a Geschwind, els dèficits observats es devien al fet que s'havia produït un aïllament de la zona del llenguatge: les connexions internes estaven intactes, raó per la qual la repetició es conservava, però les paraules no podien provocar associacions en altres regions corticals, i aquestes regions no tenien accés a les àrees del llenguatge. La influència dels treballs de Geschwind és innegable. La classificació de les afàsies que va fer juntament amb Benson (1971) modificada només lleugerament després, continua sent avui un punt de referència en l'estudi dels trastorns del llenguatge. Aquesta classificació semiològica de les afàsies la podem veure breument a continuació:

| | BROCA | WERNICKE | CONDUCCIÓ | GLOBAL | SENSORIAL TRANSCORT | MOTORA TRANSCORT | MIXTA TRANSCORT |
|--------------------------|------------|-------------|----------------------|-------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| LLENGUATGE ESPONTANI | NO FLUENT | FLUENT | FLUENT | NO FLUENT | FLUENT | NO FLUENT | NO FLUENT |
| COMPRESIÓ | PRESERVAT | ALTERAT | PRESERVAT | ALTERAT | ALTERAT | PRESERVAT | ALTERAT |
| REPETICIÓ | ALTERAT | ALTERAT | ALTERAT | ALTERAT | PRESERVAT | PRESERVAT | PRESERVAT |
| DENOMINACIÓ | ALTERAT | ALTERAT | ALTERAT | ALTERAT | ALTERAT | ALTERAT | ALTERAT |
| COMPRESIÓ LECTORA | ALTERAT | ALTERAT | PRESERVAT | ALTERAT | ALTERAT | PRESERVAT | ALTERAT |
| ESCRITURA | ALTERAT | ALTERAT | ALTERAT | ALTERAT | ALTERAT | ALTERAT | ALTERAT |
| MOTOR | HEMIPLEGIA | NORMAL | HEMIPARÈSIA | HEMIPLEGIA | NORMAL | HEMIPLEGIA | HEMIPLEGIA |
| SENSORIAL | PRESERVAT | PRESERVAT | HEMISENSOR | HEMISENSOR | PRESERVAT | PRESERVAT | HEMISENSOR |
| VISIÓ | NORMAL | HEMIANÒPSIA | NORMAL | HEMIANÒPSIA | HEMIANÒPSIA | NORMAL | HEMIANÒPSIA |
| TERRITORI VASCULAR | AC MITJANA | AC MITJANA | AC MITJANA | AC MITJANA | AC POST/MITJANA | AC ANT/MITJANA | MITJANA/ANT/POS T |
| LÒBUL | FRONTAL | TEMPORAL | PARIETAL | F-T-P | TEMP/OCCIP | FRONTAL | F-T-P |
| LOCALITZACIÓ CORTICAL | BA 44 | BA 22 | FASCICLE ARQUEJAT | CISSURA SILVIO | POSTERIOR PIERRE-MARIE | ANTERIOR PIERRE MARIE | AL VOLTANT DE PIERRE MARIE |

Des de les aportacions de Geschwind fins ara, s'ha produït un avanç considerable en la comprensió dels components del llenguatge com a procés cognitiu i en la comprensió del seu substrat neural. L'estudi lesional dels subjectes amb trastorns del llenguatge continua constituint actualment una font de dades important. Presos en conjunt, els estudis de neuroimatgeria estructural, amb TAC o RM, han confirmat, en línies generals, les propostes clàssiques, però les noves dades, sobretot provinents de les tècniques de neuroimatgeria funcional metabòlica, enriqueixen, matisen i, a vegades, modifiquen les concepcions antigues. En general, a mesura que s'han perfeccionat els procediments i s'han reunit més evidències, les dades obtingudes amb tècniques funcionals mostren la participació en el llenguatge de les àrees recollides en els models clàssics, però també han posat de manifest que és necessari revisar aquests models per a formular de nou alguns conceptes, i també per a donar cabuda a altres àrees i sistemes neurals.

Aquestes noves propostes, que cal tenir en compte, consideren que llenguatge no és sostingut per uns pocs centres cerebrals. El llenguatge seria el resultat de l'activitat sincronitzada d'àmplies xarxes neuronals, xarxes constituïdes per diverses regions corticals i subcorticals i per nombroses vies que interconnecten aquestes regions de manera recíproca (com s'ha esmentat abans, les ressonàncies d'aquestes propostes amb les teories holístiques del començament són notòries). En aquest sentit, algunes "banderes roges" que no es poden deixar sense assenyalar són les següents dades: 1) Cap afàsic té la lesió restringida sols a l'àrea de Broca o Wernicke. 2) Els afàsics sovint tenen afectada la substància blanca subcortical. 3) Les lesions anteriors extenses són capaces de produir símptomes expressius. 4) Les lesions posteriors extenses són capaços

de produir símptomes receptius. 5) L'afàsia global es relaciona normalment amb lesions massives de diverses regions (en l'hemisferi esquerre principalment). 6) Els afàsics a vegades tenen una afectació que no correspon amb les àrees del model de Geschwind. En relació amb aquest darrer punt, és necessari puntualitzar que els models no s'han d'entendre d'una manera rígida, i que el cervell no té uns límits d'estil "tallafocs" per a delimitar àrees funcionals per zones corticals, sinó que les funcions són més aviat predominants d'una zona, això sí, però no absolutament adscrites a aquesta zona. Això s'ha vist especialment clar a partir dels estudis d'electrocorticografia (estudis de Penfield, on s'estimulen elèctricament algunes àrees del còrtex cerebral directament i es comprova si aquesta estimulació produeix algun canvi funcional). En aquests estudis s'ha comprovat que els punts d'estimulació que produeixen una tallada de la parla en el pacient, si bé els podem trobar quasi sempre al voltant de Broca i àrees del lòbul frontal en general, algunes vegades també els podem trobar en àrees posteriors, temporals i parietals.

ALTERACIONS DE LA LECTURA I ESCRITURA

Finalment, comentarem algunes qüestions bàsiques relacionades amb les alteracions de la lectura i l'escriptura. El primer que hem de considerar és la relació de l'escriptura i la lectura amb els problemes de l'afàsia esmentats abans, i és que, habitualment, els pacients amb afàsies (problemes en el llenguatge oral) també tenen problemes al llenguatge escrit. No obstant això, el dèficit de lectura o escriptura no sempre es presenta associat amb els trastorns del llenguatge, sinó que es pot presentar aïlladament. Així, el concepte d'alèxia es refereix a la pèrdua de la capacitat de llegir sense perdre la capacitat d'escriure, i a conseqüència d'una lesió cerebral en persones que ja havien adquirit aquesta capacitat. Per part seua, l'agrafia es refereix a la pèrdua de la capacitat d'escriure sense perdre la capacitat de llegir, i també deguda a lesió cerebral en persones que ja havien adquirit aquesta capacitat. Les diferenciarem de la dislèxia i disgrafia, termes que s'apliquen a alteracions que afecten la capacitat d'adquirir la lectura i l'escriptura i que, per l'edat de començament, es consideren un trastorn del desenvolupament que es detecta en la infància, en el moment en què s'intenta ensenyar de llegir i escriure l'infant.

En el "llegir" se sap que es posen en marxa dos mecanismes, un de lectura global, en el qual es llegeix la paraula d'una manera global, és a dir, hi ha un reconeixement de la paraula com un tot, i un altre de lectura fonètica, descodificant lletra per lletra i fent una mena de "lectura de so". Per tant, en la lectura estan implicats, almenys, un sistema fonètic i un altre de semàntic que permeten conjuntament la comprensió lectora.

Els principals tipus d'alèxia són els següents. Primer, la coneguda com a "alèxia posterior" o sense agrafia, coneguda també com a alèxia pura. És una alteració en la capacitat per a la lectura, però sense que s'altere la capacitat per a escriure,

per lesions a l'escorça occipital esquerra i a les fibres del cos callós. Es produeix una desconexió entre la informació visual i les àrees del llenguatge a l'hemisferi esquerre, de manera que el pacient no és capaç de llegir, però l'escriptura es conserva, encara que no està intacta completament. Després, tenim la coneguda com a "alèxia central" amb agrafia, en què l'alteració de la lectura s'acompanya d'una alteració de la capacitat per a escriure. Es produeix per lesions que afecten el gir angular (àrea 39) de l'hemisferi esquerre, i és la més comuna. Encara que en la forma pura el llenguatge oral es pot trobar preservat, en la majoria de casos els pacients presenten també afàsia. Finalment, tenim l'anomenada "alèxia anterior", que consisteix en una alteració de la capacitat per a la comprensió lectora en pacients que també presenten una alteració en la fluïdesa del llenguatge (per exemple pacients amb afàsia de Broca). A més, en molts d'aquests pacients de Broca, el dèficit en la comprensió lectora està desproporcionadament alterat respecte a la compressió oral. La lesió que causa aquesta alèxia es localitzaria a l'escorça frontal esquerra, en una àrea adjacent a l'àrea de Broca. Quant a la dislèxia, definida com la dificultat per a llegir no deguda a altres problemes com ara dèficit de visió o manca d'intel·ligència, normalment es classifica com a dislèxia del desenvolupament, ja que apareix quan els infants comencen a aprendre a llegir. S'estima que l'heretabilitat d'aquesta patologia és del 50%, i és més comuna en xiquets que en xiquetes. En l'àmbit cerebral, s'han identificat diferències en la histologia neural (microscòpica) del cervell entre infants amb la patologia i infants control en el gir angular i en el *planum temporale*, però no d'una manera definitiva. A més, hi ha múltiples tipus de dislèxia, i pot ser que tinguin múltiples causes.

Finalment, i en relació amb les agrafies, cal dir que l'escriptura és una habilitat complexa que requereix la integració d'informació que prové de diferents àrees cerebrals. Quan escrivim, connectem informació visual amb informació lingüística, però també es requereix planificació motora, capacitat visuoespacial i capacitat per a focalitzar l'atenció. Normalment, les agrafies s'observen relacionades amb altres trastorns, sovint del llenguatge, encara que també es poden presentar com un únic trastorn cognitiu. Quant als diferents tipus d'agrafies, l'agrafia afàsica, com el nom indica, és la que s'observa en el context dels trastorns del llenguatge parlat. Les afàsies fluides (per exemple, Wernicke) s'acompanyaran d'una agrafia amb unes característiques similars a la seua expressió oral, mentre que en les afàsies no fluides (exemple Broca) s'observarà un tipus d'agrafia amb la mateixa falta de fluïdesa que mostren els pacients en el llenguatge parlat. Després tenim l'agrafia pura, en què el dèficit en l'escriptura apareix aïllat, sense acompanyar-se d'altres alteracions en el llenguatge, i no s'explica per un dèficit en la planificació motora, ni tampoc per dèficits visuoespacials severos. Durant molts anys, l'agrafia pura ha estat motiu de controvèrsia. Inicialment es proposà un centre de l'escriptura que es va localitzar a l'escorça frontal adjacent a l'àrea de Broca, però posteriorment es van descriure altres casos d'agrafia pura amb lesions a l'escorça parietal superior

esquerra. A banda d'aquestes, algunes alteracions en la capacitat per a escriure poden ocórrer a conseqüència d'un dèficit en el control motor de causa cerebral. És el cas de l'agrafia motora, en la qual el pacient perd el control de la motricitat fina necessari per a la capacitat d'escriure. Dins de les agrafies motores tenim, per exemple, la micrografia que apareix en els pacients amb Parkinson, és a dir, la reducció progressiva de la grandària de la grafia, que els fa acabar en una línia en la qual ja gairebé no es poden detectar les lletres. Per últim, tenim l'agrafia visuoespacial. És clar que el control espacial és imprescindible per a escriure. La capacitat per a orientar correctament les lletres i les paraules en el full, la seqüenciació espacial i la capacitat de planificar espacialment el que es vol escriure són habilitats que cal destacar. Les lesions parietals dretes poden afectar aquestes capacitats, i originen un tipus d'agrafia que es caracteritza per alteracions en la distribució de les lletres i del text en general dins de l'espai disponible i correcte per a escriure (normalment un full de paper).

BLOC E: PSICOBIOLOGIA DELS TRASTORNS PSIQUIÀTRICS

TEMA 10) BASES BIOLÒGIQUES DELS TRASTORNS PSIQUIÀTRICS

E-10.1 Esquizofrènia

L'esquizofrènia és un desordre mental seriós caracteritzat per pensaments desordenats, delusions, al·lucinacions, i sovint comportaments estranys. Pertany a l'espectre dels trastorns psicòtics o psicosis (l'altre gran grup de trastorns serien els trastorns neuròtics o neurosis). De fet, l'esquizofrènia és el més important dels trastorns psicòtics (altres són per exemple la fase maníaca en els malalts per trastorn bipolar tipus 1, i també les psicosis associades a algunes demències com l'Alzheimer). El trastorn psicòtic o psicosi és una entitat que es caracteritza per una pèrdua del contacte amb la realitat, és a dir, les persones que el pateixen perceben una realitat alterada que creuen certa i que no és la mateixa que viuen la resta de persones. Encara que altres persones els diguen que el que veuen o senten no existeix, qui ho pateix ho pot veure i sentir, i ho assumeix com a cert malgrat l'evidència. Aquesta sensació d'irrealitat els genera angoixa, nerviosisme i els fa mostrar vigilants cap a tot el que els envolta; arriba, a vegades, a l'aïllament social i emocional. Els trastorns psicòtics són malalties multicausals, amb múltiples factors etiològics, tant genètics com ambientals (infeccions maternes a l'etapa prenatal, dèficits nutricionals, complicacions obstètriques, patiment fetal, experiències i esdeveniments vitals traumàtics i estressants, consum de tòxics...) que per diversos mecanismes produeixen alteracions neurofisiològiques, bioquímiques, neuroanatòmiques, cognitives o psicològiques, que donaran lloc als diferents tipus de psicosi.

Actualment, el marc etiològic biològic més acceptat per a l'esquizofrènia és el dels "dos impactes" (*2-hit model*, de Keshavan). Segons aquest model, les alteracions en el desenvolupament en dos punts temporals crítics (desenvolupament cerebral prenatal i adolescència) provocarien la malaltia. Mentre que s'han formulat múltiples teories sobre l'origen de l'esquizofrènia, la gran majoria de les proves apunten a un model de desenvolupament neuronal alterat, en el qual un primer impacte en el desenvolupament prenatal, tan aviat com el primer o el segon trimestre de gestació, ocasiona una organització patològica de certs circuits neuronals. Els esdeveniments del desenvolupament inclouen diferenciació i migració de precursors neuronals, proliferació de dendrites i axons, mort cel·lular programada o apoptosi, i poda sinàptica. En cadascun d'aquests pot haver-se produït algun problema, l'origen del qual pot ser genètic, ambiental o una combinació d'ambdós. D'aquesta manera, el model postula que una predisposició genètica conjuminada a agents ambientals primerencs (infeccions virals i processos immunològics, entre altres) produiria alteracions en el neurodesenvolupament que portarien a un control cortical

deficient de l'activitat dopaminèrgica subcortical. L'estrès patit posteriorment sensibilitzaria aquest sistema, que ja està funcionant malament des del primer dia, per a produir el que nosaltres coneixem com a episodi psicòtic (brot) en un moment donat. Així, aquests circuits patològics es veuran activats durant l'adolescència o l'edat adulta jove (quan es rep el segon impacte o colp, que pot tenir diverses formes), i ambdós impactes finalment duen a l'aparició de la simptomatologia típica de l'esquizofrènia: els símptomes positius i negatius, que explicarem de seguida.

Quant a la seua simptomatologia, per una banda tindriem els SÍMPTOMES POSITIUS (es diuen positius perquè apareix alguna simptomatologia que no hauria d'estar, no perquè siguin bons per a la persona), són els deliris i al·lucinacions, el llenguatge i conducta distorsionats o incoherents, i l'agitació.

Els deliris són creences fixes i falses que la persona sosté fermament i que són irreductibles a la lògica. Poden tenir diferents temàtiques, com ara el deliri de persecució, o creença que està sent seguit o vigilat: "a casa m'espion amb càmeres". El deliri de perjudici, quan la persona creu que hi ha algú intentant fer-li mal o perjudicar-lo d'alguna manera: "sé que armen un complot contra mi". Els deliris de referència o referencials, en què la persona té la creença que certs gestos, comentaris i senyals es dirigeixen a ell mateix: "em miren en el metro, parlen de mi a la televisió". Els deliris de grandesa, en què el subjecte creu que té habilitats, riquesa o fama: "em sent escollit per a fer una missió, em comuniqui directament amb Déu". Els deliris erotomaníacs, en què la mateixa persona creu erròniament que és l'objecte de desig d'un altre: "el rei d'Espanya està sempre pendent de mi, no para de trucar-me". Els deliris de gelosia, en què hom sospita que està sent enganyat per la seua parella: "el meu marit es veu amb una altra, li vaig olorar la jaqueta". Els deliris nihilistes, amb la convicció que ocorrerà una catàstrofe, i els deliris somàtics, en què hi ha una preocupació exagerada referent a la salut i funcionament dels òrgans: "part del meu cos s'esvaeix, o canvia de forma, no em funciona l'intestí des de fa mesos". Quant a les al·lucinacions, es tracta de percepcions que tenen lloc sense la presència d'un estímul extern. Són viscudes i clares, com una percepció normal, i no estan subjectes al control voluntari. Es poden donar en qualsevol modalitat sensorial, encara que les més freqüents són les auditives. En la modalitat auditiva, l'al·lucinació s'experimenta en forma de veus a l'interior del cap del pacient, conegudes o desconegudes, i que es perceben com a diferents del pensament. A vegades, aquestes veus insulten o donen ordres i és llavors quan la mateixa conducta pot ser determinada pel que indiquen aquestes veus. En la modalitat visual, les persones que les pateixen perceben imatges que poden ser de persones, objectes o situacions que els altres no poden percebre, atès que no existeixen. És interessant anotar que també hi ha les al·lucinacions tàctils o cinestèsiques, en forma de sensacions anormals en el cos sense que ningú ni

res estimule el pacient; les olfactivas, quan es perceben olors estranyes, i les gustatives, amb la sensació de degustar sabors diferents dels habituals.

D'altra banda, tenim els SÍMPTOMES NEGATIUS (es diuen negatius perquè desapareix alguna simptomatologia bona que sí que hauria de ser-hi). Els principals són: l'aplanament afectiu, en què hi ha una expressió emotiva disminuïda, és a dir, una disminució de l'expressió de les emocions; l'alògia, o reducció de la parla; l'abúlia, o pèrdua de la iniciativa pròpia i manca de motivació; l'anhedonia, o disminució de la capacitat per a experimentar plaer; l'associabilitat, és a dir, la manca d'interès per les relacions socials, i finalment l'atenció reduïda.

GENÈTICA DE L'ESQUIZOFRÈNIA

L'esquizofrènia és una malaltia amb una elevada heretabilitat. Això vol dir que el pes dels factors genètics a l'hora d'explicar-ne l'etiologia és molt elevat, encara que no hem estat capaços d'explicar completament la transmissió. La prevalença de la malaltia en la població general se situa entre el 0,1% i l'1%, però augmenta dramàticament en els familiars de pacients esquizofrènics, sobretot de primer ordre (per exemple en fills). De fet, com més gran és el grau d'associació familiar amb un pacient, major és la possibilitat de desenvolupar la malaltia. Així, per exemple, els cosins o nets d'un pacient tenen un risc molt baix, mentre que els bessons univitel·lins (comparteixen el 100% dels gens) i els fills de dos pares esquizofrènics són els subjectes amb risc més elevat. Aquestes dades permeten concloure que com més càrrega genètica es comparteix amb un esquizofrènic, més alta és la possibilitat de desenvolupar la malaltia. Però, com que pot sorgir el dubte de si la major agregació familiar es deu no a la càrrega genètica de les famílies sinó als factors ambientals que envolten aquestes famílies, llavors es fan estudis de bessons i d'adopció. En els estudis de bessons es compara si la presència d'un determinat tret (en el nostre cas l'esquizofrènia) és major en bessons monozigòtics que en dizigòtics. Els bessons monozigòtics comparteixen el 100% de l'ADN, són genèticament idèntics, mentre que els dizigòtics comparteixen el 50% de l'ADN. Si un determinat tret es presenta amb major concordança en bessons monozigòtics que en els dizigòtics, podem concloure que té un important component genètic. S'han dut a terme nombrosos estudis de bessons, i des d'un principi s'ha identificat una major concordança en els bessons monozigòtics (entre el 27-79% de parelles concordants) que en els dizigòtics (entre el 5-31% de parelles concordants). Encara que aquests estudis permeten inferir la importància del component genètic, continuen sense aclarir el paper que l'ambient juga en l'aparició de la malaltia. Per això és enorme la importància dels estudis d'adopció, ja que, mentre que en els estudis de bessons l'ambient no varia, en els d'adopció podem comparar diferents ambients en subjectes amb una predisposició genètica similar. D'aquesta manera, poden ajudar a esclarir si són factors genètics o ambientals els que intervenen en el desenvolupament de la malaltia. El primer estudi d'adopció el va fer Heston en

1966 als Estats Units. Durant 30 anys va seguir un grup de 47 pacients, fills de mares esquizofrèniques adoptats en nàixer, i el va comparar amb un altre grup control de 50 pacients, adoptats en nàixer, fills de mares sanes. Mentre que en el grup dels fills d'esquizofrèniques la prevalença de la malaltia va ser de l'11% (5 pacients), en els controls no va haver-hi cap cas d'esquizofrènia. Aquests resultats s'han pogut replicar en nombrosos estudis posteriors, la qual cosa permet concloure la importància del component genètic en el desenvolupament de l'esquizofrènia, si bé queda clar que no és l'únic agent causal i que l'ambient juga un paper important.

Els anteriors serien els estudis anomenats de genètica conductual, però, per altra banda, tenim els estudis de genètica molecular. La finalitat dels estudis moleculars és esbrinar si un determinat gen, o molts, s'associen a la presència o no d'una malaltia. Per a establir aquesta relació, s'usen marcadors genètics localitzats a una regió cromosòmica d'interès (on sospitem que es localitza el gen responsable de la malaltia), i es mesura com es transmet al llarg de diverses generacions d'una mateixa família que sofrisca la malaltia que s'estudia, o bé es comparen els genomes de grans grups de malalts amb grans grups de sans per a observar si hi ha diferències en alguna regió concreta. Els estudis moleculars són molt útils en malalties causades per un sol gen, però tenen uns resultats més limitats en malalties com l'esquizofrènia, en la qual es creu que intervenen diversos gens. Això ha provocat resultats contradictoris en comparar els diferents estudis. Aquests estudis han permès concloure que, en general, si bé no existeix un gen concret que s'associe de manera indiscutible a l'esquizofrènia, sí que hi ha determinats gens que juguen un paper important en la seua aparició. És, a més a més, interessant recalcar que alguns d'aquests estudis i troballes es veuen reforçats pel fet que la variant genètica trobada tinga relació funcional amb la malaltia (és a dir, per exemple, si sabem que una variant genètica es relaciona amb el desenvolupament cerebral, i també sabem que el desenvolupament cerebral apareix alterat en la malaltia, té molt més sentit que aquesta variant genètica estiga relacionada veritablement amb la malaltia). Un exemple d'aquests últims són els gens implicats en el sistema dopaminèrgic, que estan alterats en la malaltia (per raons òbvies, ja que les alteracions en el neurotransmissor dopamina són habituals en l'esquizofrènia). En aquest sentit, algunes de les variants genètiques associades raonablement a l'esquizofrènia són en el cromosoma 11, on és el gen de la *neurogranina*, que sembla implicat en la regulació de la memòria i en els processos cognitius (tots dos aspectes es troben afectats en l'esquizofrènia), també en el cromosoma 18, on trobem el gen TCF4, involucrat en el desenvolupament cerebral (i sabem que hi ha tota una hipòtesi que explica l'etiologia de l'esquizofrènia a partir d'alteracions cerebrals prenatales); i també un altre lloc important és en el cromosoma 6, on hi ha cinc variants genètiques que tenen a veure amb el sistema immunitari (amb les darreres investigacions que han proposat un factor immunològic i inflamatori en el desenvolupament de la malaltia, aquesta troballa cobra la seua importància).

Finalment, afegim que continuen apareixent nous estudis que proposen noves localitzacions (locus genètics), com es pot consultar per exemple en la web <http://www.schizophreniaforum.org/res/sczgene/default.asp>.

FACTORS AMBIENTALS EN L'ESQUIZOFRÈNIA

Malgrat la importància del component genètic en l'origen de l'esquizofrènia, l'efecte dels gens pot dependre també de la interacció entre ells, o bé de la interacció amb agents ambientals, tant biològics com psicosocials. A continuació exposem alguns factors ambientals que s'han relacionat amb l'etiologia de l'esquizofrènia:

Hi ha algunes dades epidemiològiques interessants en la incidència i prevalença de l'esquizofrènia. De primeres, tenim l'efecte estacional, que es refereix a l'observació que els individus amb esquizofrènia tenen més probabilitat d'haver nascut en els mesos d'hivern o primavera, amb un risc relatiu del 10% per als nascuts a l'hivern enfront dels nascuts a l'estiu. Un altre és l'efecte de la latitud, que assenyalava una incidència més elevada de la malaltia en el nord i zones fredes. També interessa l'efecte observat de repunt de casos després d'una epidèmia vírica. Tot açò indicaria que potser hi ha un virus implicat en la malaltia. Aquesta dada està fortament relacionada amb el fet que els pacients les mares dels quals es trobaven en el segon trimestre d'embaràs durant una epidèmia de grip, tenen més risc de desenvolupar esquizofrènia. Per tant, el factor infeccions es contempla dins dels ambientals, i fins i tot s'han proposat com a factor etiològic altres infeccions, a part de la grip, que suposadament podrien influir en el desenvolupament del sistema nerviós central (rubèola, pòlio, varicel·la, herpes...). Per altra banda, la presència de complicacions obstètriques perinatals augmenta la vulnerabilitat a l'esquizofrènia. A més, les complicacions obstètriques són més freqüents en les mares d'edat avançada, la qual cosa explicaria la relació també coneguda entre mares majors i fills esquizofrènics. És interessant recalcar, però, que a més de la ja esmentada edat de la mare, altres estudis han trobat una relació entre l'edat avançada parental i l'esquizofrènia, independentment del sexe del progenitor, ja que tenen més risc de tenir fills amb esquizofrènia, i que aquest risc també és major en els pares joves menors de 25 anys. Altres factors són, per exemple, el consum de cànnabis (THC), ja que cada vegada hi ha una major evidència de l'aparició d'esquizofrènia en consumidors d'aquesta droga (açò es veuria agreujat pel fet que tinguen familiars amb la malaltia). També se sap que el risc de presentar esquizofrènia és més alt en aquells que naixen o creixen en àrees urbanes, encara que es desconeix el mecanisme causal: com a candidats potencials dels entorns urbans trobem la contaminació, l'ús més freqüent de tòxics com ara el cànnabis, o l'exclusió social. Quant a l'ètnia, la immigració i l'estrès psicosocial, en estudiar l'aparició de l'esquizofrènia en immigrants africans o del Carib al Regne Unit i Holanda, així com en els seus descendents, es va observar que tenien taxes 10 vegades més altes que la població general. Atès que les taxes d'esquizofrènia als seus països

d'origen no eren superiors, sembla ser un fenomen relacionat amb l'estrès psicosocial de ser negre en poblacions blanques (és a dir, estar en una posició social de grup minoritari). Finalment, també sabem que altres factors com successos vitals que produeixen estrès, traumes importants a la infantesa, així com certs tipus d'estil de comunicació familiar (un estil contradictori i a la vegada autoritari en la relació pares-fills), poden ser catalitzadors de la malaltia.

L'ESQUIZOFRÈNIA I LA HIPÒTESI DOPAMINÈRGICA

El mecanisme neuroquímic de l'esquizofrènia roman desconegut. La hipòtesi Dopaminèrgica ha estat la més acceptada, no obstant això, resulta insuficient per a explicar tota la fenomenologia d'aquesta malaltia i hi ha troballes que impliquen altres sistemes de neurotransmissió. La hipòtesi sosté que els símptomes de l'esquizofrènia es deuen a un excés de dopamina o a una elevada sensibilitat a aquest neurotransmissor. Es va formular després del descobriment que els antagonistes dels receptors de la dopamina funcionen com antipsicòtics efectius en l'esquizofrènia (eliminen o disminueixen els símptomes positius de la malaltia) i després de l'observació que els agents alliberadors de dopamina (agonistes de la dopamina) podien produir símptomes psicòtics. Les principals vies cerebrals de la dopamina relacionades amb l'esquizofrènia són la mesolímbica i la mesocortical. La mesolímbica recordem que és la que projecta des de l'àrea tegmental ventral del mesencèfal a unes certes àrees del sistema límbic, com el nucli accumbens, que forma part del circuit de recompensa. Teòricament, la hiperactivitat dopaminèrgica d'aquesta via explicaria la producció dels símptomes positius en la psicosi. La via mesocortical projecta des de l'àrea tegmental ventral a còrtex prefrontal ventromedial i dorsolateral. Els feixos que connecten amb el còrtex ventromedial s'han relacionat amb funcions de regulació d'emocions i afectivitat, per la qual cosa un dèficit dopaminèrgic en aquesta via podria explicar part dels símptomes negatius i afectius observats en l'esquizofrènia. D'altra banda, els feixos que projecten al còrtex dorsolateral es relacionen amb la regulació de funcions cognitives, i per això alguns dels símptomes negatius i cognitius de l'esquizofrènia poden ser deguts també a un dèficit d'activitat dopaminèrgica a aquest nivell. Quant a les altres dues vies dopaminèrgiques (la nigroestriada i la tuberoinfundibular) romandrien relativament preservades en la malaltia, però cobrarien importància en començar a medicar el pacient, ja que els fàrmacs antipsicòtics (també anomenats neuroleptics) tenen certs efectes secundaris que afecten aquestes dues vies. De fet, com ja hem comentat, el fàrmac antipsicòtic funciona com un antagonista de la dopamina, bloquejant els seus receptors, però açò és important de manera generalitzada en les quatre vies de dopamina. Ja que es postula que només es presenta un excés de dopamina en la via mesolímbica, el tractament farmacològic és terapèutic per a controlar els símptomes que es produeixen per l'alteració en aquesta via (és a dir, la simptomatologia positiva, que disminueix molt amb el control de l'excés dopaminèrgic). Però el tractament farmacològic no

ho és tant (fins i tot té efectes secundaris) per a les funcions encarregades de les altres vies, com ara l'agreujament de símptomes negatius per manca de dopamina en la via mesocortical, l'aparició de simptomatologia motora no desitjada (moviments extrapiramidals) per manca de dopamina en la via nigroestriatal, i l'aparició d'efectes endocrins no desitjats per manca de dopamina en la via tuberoinfundibular.

Encara que la dopamina continua sent essencial per a entendre la malaltia, és important considerar que s'han estudiat molts altres neurotransmissors implicats en la seua etiologia. Per exemple, és interessant la hipòtesi en la qual els receptors NMDA de glutamat podrien romandre hipoactius en l'esquizofrènia, i això resulta en una hiperactivitat dopaminèrgica mesolímbica amb aparició de simptomatologia positiva. També són interessants les hipòtesis que impliquen la serotonina en l'esquizofrènia, que assenyalen el seu paper tròfic en el neurodesenvolupament, la seua interacció amb el sistema dopaminèrgic i els efectes de la serotonina en l'escorça prefrontal a través dels seus receptors 5HT_{2A}. De fet, diversos autors han suggerit que la simptomatologia negativa de l'esquizofrènia reflectiria una hipofunció dopaminèrgica en l'escorça prefrontal en part deguda a l'efecte inhibitor que tindria la serotonina a aquest nivell. Finalment, a més dels sistemes de neurotransmissió assenyalats anteriorment, l'esquizofrènia s'ha relacionat amb la transmissió colinèrgica, el GABA, certs neuropèptids, receptors adrenèrgics i missatgers secundaris.

ASPECTES NEUROLÒGICS EN L'ESQUIZOFRÈNIA

Amb l'aplicació de tècniques de neuroimatgeria, tant morfològiques o estructurals com metabòliques o funcionals, s'han fet una sèrie de troballes interessants sobre el funcionament del cervell d'aquests pacients, encara que és important recordar que, fins avui, cap d'aquestes troballes serveix per a fer el diagnòstic clínic dels malalts (de fet, cap d'aquestes és recollida en el DSM-5 com a part necessària per al diagnòstic d'aquesta síndrome). A més, les dades obtingudes en recerca fins al moment actual mostren una enorme heterogeneïtat en les alteracions estructurals presents en els pacients amb esquizofrènia, la qual cosa sembla reflectir la gran variabilitat clínica d'aquesta malaltia.

En l'àmbit de les troballes estructurals, a través de ressonància magnètica estructural (RM) o tomografia assistida per ordinador (TC), els diferents estudis apunten cap a la implicació en la neuropatologia de l'esquizofrènia de diverses estructures, però sobretot destaquen les anormalitats en els ventricles laterals: de fet, s'observa amb una unanimitat dels estudis pràcticament completa, un augment del volum ventricular cerebral com a troballa inespecífica, especialment en les seues astes frontals i temporals, i de moment se'n desconeix la significació. Aquesta alteració ha estat detectada ja en les primeres fases de la malaltia, i per això no pot ser atribuïda a aquest efecte de la cronicitat o a l'exposició a la medicació. A més, nombrosos estudis coincideixen que en

l'esquizofrènia hi ha una disminució de volum del complex hipocamp-amígdala i gir temporal superior, així com una disminució de la substància blanca dels lòbuls temporals i gir parahipocampal. Quant al còrtex prefrontal, s'observa una reducció significativa del volum total de la substància grisa prefrontal en primers episodis de pacients amb esquizofrènia en comparació amb controls sans, i quant al volum total cerebral, s'observa una disminució del volum cerebral associat a l'eixamplament dels solcs corticals, sense que hi haja diferències interhemisfèriques, encara que diversos autors coincideixen que les regions més afectades de l'escorça són les àrees prefrontal i temporal. Finalment, a causa de la implicació del tàlem en el processament de la informació sensorial, l'estudi de les alteracions a aquest nivell té un interès especial. Encara que els resultats obtinguts fins al moment són contradictoris, hi ha nombrosos estudis que apunten cap a la reducció del volum del tàlem com un dels possibles substrats en l'etiopatogènia d'aquesta malaltia.

En l'àmbit de les troballes metabòliques o funcionals, fetes amb tècniques com la tomografia per emissió de positrons (PET), tomografia computada per emissió de fotó únic (SPECT) i ressonància magnètica funcional (RMf), en l'estudi de la biologia de l'esquizofrènia, s'han proposat qüestions que ens ajuden a entendre la fisiopatologia d'aquesta malaltia. Malgrat les dificultats per a extraure conclusions sobre les troballes obtingudes, en part a causa dels diversos problemes metodològics, molts dels treballs relacionen de manera clara l'etiopatogènia de la malaltia amb alteracions dels lòbuls frontal i temporal, així com amb els circuits de connexió frontotemporals. Així, per exemple, s'ha observat en diferents estudis de la funció cerebral una activitat reduïda del còrtex prefrontal dorsolateral, sobretot correlacionada a quan se sotmet el pacient a tasques cognitives, i per tant es pensa que és responsable de la simptomatologia negativa. Respecte a la regió temporal, els estudis publicats són menys consistents; hi ha treballs que parlen a favor d'una hiperactivitat, uns altres que ho fan a favor de la hipoactivitat, i altres que no troben dades significatives. La neuroimatgeria funcional de circuits en pacients amb esquizofrènia suggereix que el processament d'informació és anòmal en àrees clau del cervell vinculades als símptomes específics d'aquest trastorn. D'aquesta manera, pot demostrar-se la vinculació de símptomes cognitius al còrtex prefrontal dorsolateral i també la relació entre els símptomes de desregulació emocional amb l'amígdala. No obstant això, hi ha troballes discordants en els diferents estudis i possiblement la millor explicació per a justificar-los és que la disfunció cortical en l'esquizofrènia és probablement més complicada que una simple hiperactivació o hipoactivació dels circuits, i es pot descriure millor potser com una pèrdua de sincronia.

ASPECTES COGNITIVUS EN L'ESQUIZOFRÈNIA

A la llum de l'evidència actual es pot afirmar que l'esquizofrènia comporta un deteriorament cognitiu que, per ell mateix, és capaç de comprometre de manera significativa el funcionament social dels pacients. Les funcions més afectades

són l'atenció, la memòria i les funcions executives, les quals poden estar alterades fins i tot abans del diagnòstic de la malaltia, en persones genèticament vulnerables. Altres dominis cognitius també afectats són les habilitats visuoespacials, problemes en la motricitat fina, amb lentitud de moviments i una dispràxia lleugera sobretot de membres superiors; alteracions en les funcions que es basen en la lateralització cerebral (com ara tasques d'escolta dicòtica); i alteracions en l'habilitat per a planificar i supervisar un discurs coherent. A més, en tenir la cognició diverses dimensions, cal ressaltar la importància de la deterioració en la cognició social (que inclou la teoria de la ment) i que, segons sembla, és més freqüent en pacients amb símptomes negatius. Comentarem algunes de les troballes més importants segons el domini cognitiu.

Quant al domini cognitiu atencional, el pacient mostra un dèficit general de l'atenció. El dèficit atencional pot ser present abans del diagnòstic de la malaltia psicòtica en individus genèticament vulnerables per a l'esquizofrènia; pot ser detectable després del diagnòstic en el primer episodi, i tendeix a persistir després de la resolució dels símptomes psicòtics. La presència i la gravetat dels trastorns d'atenció s'associen també amb la presència de símptomes positius, a més de ser predictius de mala resposta al tractament i pobra adherència. Malgrat alguns resultats contradictoris, diversos aspectes de la funció atencional es veuen alterats en l'esquizofrènia; entre ells, l'atenció sostinguda o "vigilància", l'atenció dividida (atendre a més d'un estímul al mateix temps), i també el processament primerenc de la informació visual. S'afirma que l'atenció selectiva (és a dir, aquesta part de l'atenció dividida on has de concentrar-te en un estímul rellevant i rebutjar altres presentats simultàniament) és la més afectada. De fet, la resposta atencional del pacient s'enfoca cap a aspectes irrellevants o menors, i tenen una pobra capacitat de seleccionar l'estímul important per a atendre'l. Es postula que els malalts tenen un processament atencional conscient de continguts que haurien de tractar-se de manera automàtica, i per això una saturació dels limitats recursos atencional en detriment de les situacions que realment requeririen un control atencional conscient. Açò es pensa que és degut al fet que el seu filtre atencional (basat en el tàlem) no funciona correctament, i és més permeable o amb límits més amples, deixant passar més informació de la necessària cap a la consciència del pacient.

Quant al domini de la memòria, en l'esquizofrènia els trastorns de la memòria funcional verbal són freqüents i sovint greus; es postula que són deguts als problemes al còrtex temporal i a estructures hipocampals. Els problemes de memòria són centrals en l'esquizofrènia, encara que inespecífic quant al tipus de problema, i pot afectar qualsevol tipus de memòria. El dèficit de memòria pot ser tan acusat en alguns pacients, que els configura una "síndrome amnèsica" i un "deteriorament selectiu de la memòria" relativament més greu que en altres quadres neuropsicològics i neuropsiquiàtrics (més semblant als problemes mnèsics que apareixen en els trastorns amb base orgànica). A més, tots dos

subsistemes de memòria explícita, l'episòdica i la semàntica, semblen alterats en els pacients esquizofrènics, a causa d'errors durant els processos de codificació. Afegit a açò, també apareixen problemes en la memòria de treball o operativa (*working memory*) tant verbal com visual. En qualsevol cas, és important assenyalar que no tots els malalts tenen problemes, i que la fallada de memòria es presenta amb molta heterogeneïtat quant a la seua intensitat. Recentment, l'interès s'ha centrat en la memòria prospectiva ("recordar-se de recordar-se"). L'oblit de tipus prospectiu és un dels impediments cognitius clau que contribueixen a la falta d'adherència a la teràpia farmacològica i psicològica i també a la pèrdua d'independència en les activitats de la vida diària. El tipus més freqüent d'errors de memòria prospectiva en persones amb esquizofrènia és la falta de resposta o l'incompliment de l'acció prevista. La rehabilitació d'aquesta mena de memòria pot millorar bastant la funcionalitat en la malaltia.

Quant a les funcions executives, inclouen l'habilitat per a dissenyar un pla, l'habilitat per a preparar i executar accions, la capacitat per a modular el nivell d'activitat, la capacitat per a integrar la conducta i les funcions d'automonitoratge i d'avaluació dels errors durant l'execució d'una tasca. La seua normalitat possibilita l'existència de flexibilitat cognitiva, pel qual la persona pot variar el pla motor sobre la marxa i fer les correccions adequades per a la finalitat desitjada. Es considera que la memòria de treball i el maneig de la informació contextual formen part de les funcions executives. Nombrosos estudis concorden que els pacients amb esquizofrènia rendeixen de manera inferior en aquestes capacitats, la qual cosa indica una anomalia en el funcionament de l'escorça prefrontal dorsolateral. L'escassa habilitat per a planificar, els trastorns en la voluntat, la tendència a perseverar en les respostes, el pobre judici social i la falta de flexibilitat cognitiva, serien la conseqüència clínica d'aquests trastorns.

Finalment, és important considerar els problemes que tenen aquests malalts amb la cognició social, que es defineix com "les operacions mentals subjacents a la interacció social, que inclouen la capacitat humana per a percebre les intencions i disposicions dels altres". Es refereix a la capacitat de percebre i reaccionar davant les pròpies experiències emocionals i d'interpretar les actuacions emocionals dels altres. Les alteracions en la cognició social es pensa que són una conseqüència d'una barreja entre alteracions en la percepció, la simptomatologia negativa, les alteracions de memòria, i un feedback inadequat a les situacions. Per exemple, quant a la percepció, ja hem comentat abans que els malalts mostren alteracions en la percepció primerenca de l'estimulació visual, i açò es reflecteix en el fet que tenen problemes per a percebre correctament les expressions facials de les altres persones, sobretot si parlem d'expressió emocional. Així, interpreten erròniament les respostes emocionals dels altres. Sobretot tenen molts problemes amb les cares neutrals, que les solen interpretar malament, atribuint por, fàstic, o tristesa a les dites cares (amb la consegüent fallada en la comunicació amb els altres). En qualsevol cas, a banda

dels problemes deguts purament a percepcions errònies, els malalts també presenten biaixos cognitius i de pensament que els duen problemes en les relacions socials amb els altres. Els més freqüents són el JTC (*jump to conclusions*), que és un estil de raonament caracteritzat per una recopilació d'informació limitada per a prendre decisions, en què tendeixen a prendre decisions precipitades sobre la base d'una evidència incompleta, el BADE, que és un biaix contra l'evidència no confirmatòria (*bias against disconfirmatory evidence*), en què, independentment de la informació inconsistent, la hipòtesi se sosté malgrat l'evidència contrària, i els biaixos externalitzant i personalitzador, en què la persona atribueix per complet la causa de les seues vivències a fora d'ell mateix, amb una tendència específica a culpar els altres pels seus esdeveniments negatius.

Tots aquests aspectes cognitius s'han estudiat molt en els darrers anys, i s'ha desenvolupat un instrument estàndard per a l'avaluació cognitiva del pacient, anomenat MATRICS, que és una bateria consensuada internacionalment per a avaluar tots aspectes que hem mencionat abans, de la qual a més hi ha una versió amb barems per a població espanyola (*Schiz Research, 2012*). La MATRICS s'usa, a banda de com a mesura d'alteracions cognitives en la clínica diària, també en investigació, com a mesura de resultat d'assajos clínics amb fàrmacs per a la millora de la cognició en l'esquizofrènia, com a mesura de resultat per a estudis de recuperació cognitiva, com a mesura de canvi cognitiu en l'aplicació de proves repetides, i com a punt de referència cognitiva per a estudis d'intervenció en esquizofrènia i trastorns relacionats.

E-10-2 Trastorns afectius majors

Un trastorn afectiu és aquell que altera l'estat d'ànim (humor) de l'individu. Els més importants són la depressió major i el trastorn o desordre bipolar. Tots dos trastorns es poden presentar en els pacients en forma de trastorns psicòtics o neuròtics. Ja hem dit abans que, en els trastorns psicòtics, el pacient perd la connexió amb la realitat, i defensa unes idees i visions del món que no són compartides per la resta de les persones de l'entorn. En els trastorns afectius majors, alguns pacients estan tan afectats que poden aparèixer com a depressions psicòtiques (amb deliris de culpa irreal i exagerats, per exemple), o també en alguns pacients amb trastorn bipolar la connexió amb la realitat es perd en la fase maníaca sovint, i apareixen estructures de pensament delirant. De tota manera, és important considerar que la major part de malalts amb un trastorn afectiu romanen al nivell neuròtic, encara que el seu patiment és igualment greu (per a uns comentaris dels trastorns neuròtics, vegeu el punt següent, dedicat a l'ansietat).

La depressió major és un desordre d'humor seriós que consisteix en una depressió que no remet o bé en períodes amb depressió que no alternen amb períodes de mania. El trastorn bipolar és un desordre d'humor seriós caracteritzat per períodes de mania i depressió que alternen de manera cíclica. La fase maníaca pot durar setmanes, mentre que la fase depressiva dura fins a tres voltes més en el temps. En els dos trastorns, el període depressiu cursa amb sentiments de pena, tristesa, buidor i desesperança. Quant a la cognició, els pacients mostren idees de culpa i d'indignitat, poca tolerància a la frustració i una important ideació suïcida. També mostren alteració de l'atenció, ja que focalitzen poc l'atenció en els esdeveniments externs i massa cap al seu món interior (amb obsessions i ruminacions). La depressió també cursa amb simptomatologia vegetativa i fisiològica, per exemple mostrant alteracions de la son i de la gana (amb oscil·lacions importants en el pes corporal), manca de desig sexual, trobar-se restret i amb la boca seca, i fins i tot apareix hiperalgèsia (una baixada del llindar del dolor i amb això un augment de les sensacions doloroses i desagradables en el cos). En l'àmbit de la conducta, els familiars de les persones amb depressió poden observar que aquests mostren una pèrdua de la motivació i de l'interès en coses que abans els feien goig; perden també la capacitat de gaudir-hi, i també hi ha un augment de les queixes per trobar-se fatigat i una letargia important en el pacient (alguns no volen ni tan sols eixir del llit). Quant a la fase maníaca del trastorn bipolar, el pacient se sent content, fins i tot eufòric i agitat pels sentiments d'excés de goig. A vegades el pacient està molt irritable, sobretot quan li fan la contra amb les seues idees i arguments. Quant a la cognició, els pacients tenen distorsions de pensaments que en alguns recorden pacients amb esquizofrènia, ja que apareixen deliris de grandesa i autoestima elevada. El pacient pot presentar fuga d'idees i distractibilitat, amb objectius poc realistes que a vegades resulten poc adaptatius i també perillosos per a la resta dels familiars (per exemple, si fan inversions de molts diners perquè estan segurs que guanyaran en una compra d'accions...). L'insomni i l'augment del desig sexual són les característiques trobades més sovint si avaluem la simptomatologia vegetativa i fisiològica, i finalment els pacients mostren una conducta certament desorganitzada, encara que dirigida amb interessos i objectius que normalment no són realistes amb les possibilitats reals del pacient. La hiperactivitat, la verborrea i la desinhibició són també aspectes clau que es poden observar en la conducta d'aquests pacients. A més, és interessant comentar que, segons la intensitat de la depressió, tenim la depressió major (molt greu), després la depressió breu recurrent (diferents episodis depressius, generalment menys greus i més curts que la major, alternats amb períodes de normalitat), a continuació la distímia, amb menys gravetat dels símptomes; la personalitat distímica, en què apareix una tendència depressiva, però no és una síndrome patològica com a tal, i després l'estat d'ànim normal (que també varia, ja que alguns dies estem més baixos que altres, com tots sabem). Quant al trastorn bipolar, primer hauríem de considerar també que qualsevol persona varia normalment en el seu ànim, tenint alguns dies molt bons i altres molt roïns.

La personalitat ciclotímica seria aquella en què aquestes oscil·lacions són més extremes, però encara no tenim patologia, i ja la ciclotímia sí que es reconeix com una entitat de menor intensitat i gravetat que el TB, però que és patològica i per tant cal tractar-la. A partir d'açò ja tindriem el trastorn bipolar de tipus I, en què els extrems en els punts baixos i alts són molt exagerats, el TB de tipus II, en què el pacient sí que entra en un cicle, però els seus períodes de depressió són més severs que els maníacs (és a dir, "baixa més fort que puja") i, finalment, la mania unipolar, en què el pacient sols mostra simptomatologia de la fase maníaca, i no entra mai en fase depressiva (són els menys).

Quant al curs de la depressió sense tractar (ni farmacològicament ni amb psicoteràpia), l'episodi depressiu pot durar fins a un any, i s'accepta que en general al cap d'un any en el 40% dels pacients ha remès, el 40% continua igual i el 20% desenvolupa el fet esmentat abans com a distímia (també anomenat disfòria en manuals més antics). Quan el pacient rep el tractament, direm que s'ha produït una resposta si apareix una reducció dels signes i símptomes del 50% respecte al punt de partida (açò en mesurar amb un qüestionari estàndard de depressió tipus Hamilton). Però hem de considerar que el pacient que respon segurament tindrà símptomes residuals (ja que la resposta és en realitat és una remissió parcial, perquè encara queden símptomes). Entre aquests pacients, alguns donen una resposta apàtica, quedant sense motivació, ni desig, interès, ni entusiasme, i amb més alentiment cognitiu i menor concentració, i altres pacients es caracteritzen per tenir una resposta ansiosa, amb ansietat generalitzada, preocupació, insomni, i símptomes somàtics. En canvi, direm que hi ha una vertadera remissió quan el pacient mostre una puntuació per davall del llindar patològic de la prova (per exemple, menor de 8-10 en el Hamilton) i una impressió clínica (per part del terapeuta) global que el subjecte és normal i no mentalment malalt. Després, si durant almenys dos mesos des del final de l'episodi depressiu observem que el pacient torna a mostrar símptomes (si torna la depressió), direm que ha patit una recaiguda, mentre que, si han passat més de dos mesos i el pacient continua normal, direm que s'ha recuperat; a partir d'aquest moment, si el pacient torna a mostrar símptomes, ho diagnosticarem com una recurrència, i ho tractarem com si fos un episodi diferent de depressió (important per al diagnòstic de depressió breu recurrent que hem vist abans). A més, se sap que hi ha fins a un 20% de pacients refractaris al tractament (és a dir, que no tenen ni tan sols una bona resposta a cap tractament), i, segons algunes metanàlisis, es considera que els pacients que no aconsegueixen la remissió completa poden arribar fins a un 50% (açò té importants implicacions de cara als tractaments, tant farmacològics com psicoterapèutics, i és un tema de preocupació en la psiquiatria i la psicologia actuals).

ASPECTES BIOLÒGICS EN LA DEPRESSIÓ

Entre tots els models explicatius de la depressió i que incorporen no sols els aspectes psicològics sinó també els fisiopatològics que hi són responsables,

destaca el model cognitiu expandit de Beck. Aquest autor clàssic ens presenta el concepte de “mode”, una xarxa (*network*) d'esquemes cognitius, afectius, motivacionals, conductuals i fisiològics, els quals són responsables i produeixen la varietat de fenòmens observats en la depressió. Quan està completament activat, el *mode* es converteix en relativament autònom i impedeix a l'organisme reaccionar davant altres estímuls externs (així, els esdeveniments positius no redueixen la negativitat de pensament d'aquest biaix negatiu). Els recursos atencionals són recol·locats cap a l'interior de la persona, amb cognició negativa, tristesa i ruminacions. El model de Beck representa un enfocament integratiu entre aspectes psicològics i biològics, i és per això que resulta molt interessant. Per a Beck, el pacient amb una depressió és portador d'un cert genoma de vulnerabilitat, que el posaria en risc (*diathesis*). Aquesta càrrega genètica de vulnerabilitat codificaria una amígdala cerebral que funcionaria d'alguna manera defectuosament, i seria prou més reactiva del que és habitual en la resta de les persones (amb un llindar més baix per a detectar estímuls d'amenaça) i això portaria el pacient a tenir biaixos cognitius (cap a la cognició negativa) i a l'exageració de la importància dels esdeveniments estressants i negatius. A més, la càrrega genètica de vulnerabilitat també afectaria l'eix de l'estrès (l'eix hipotàlem-hipòfisi adrenal) amb un augment de neuromoduladors de tipus estressant com ara el cortisol. Tota aquesta base fisiològica ens mostraria un cervell en el qual seria dominant la funció límbica (emocional, de l'amígdala i de la reactivitat endocrina) sobre la prefrontal. D'aquesta manera, el prefrontal també mostraria una fallada a l'hora de controlar i manejar aquest excés d'activació subcortical, i amb això la capacitat de revisar i corregir tots els pensaments relacionats amb la cognició negativa es veuria molt limitada, i apareixerien els símptomes depressius.

Quant als aspectes neuroquímics i de neurotransmissió, la hipòtesi del dèficit de monoamines o hipòtesi monoaminèrgica és el marc conceptual predominant que intenta explicar la fisiopatologia de la DM (actiu des dels anys 1960). Estableix que la síndrome s'origina per la menor disponibilitat de monoamines en el cervell, és a dir, en la sinapsi hi hauria una menor quantitat de monoamines, principalment serotonina (5-HT) i noradrenalina (NA). La hipòtesi es basa en el fet que la majoria dels tractaments antidepressius (fàrmacs tricíclics, IMAO, ISRS, teràpia electroconvulsiva o TEC, privació de somni) augmenten els nivells d'aquests neurotransmissors, ja que són tots agonistes monoaminèrgics a curt termini. I per tant, ja que sabem que el tractament augmenta els nivells de neurotransmissor, podem deduir que en la depressió hi ha un dèficit d'aquests. No obstant això, una limitació important d'aquesta hipòtesi és que els antidepressius eleven el neurotransmissor en hores, però l'efecte terapèutic es produeix al cap de vint dies (és a dir, no hi ha equivalència temporal entre el tractament i la cura; imagineu si ens prenguérem una aspirina per al mal de cap d'avui i ens fera l'efecte al cap de vint dies...). A més, no hi ha evidència directa (no podem observar directament els nivells metabòlics en la sinapsi) del dèficit

de neurotransmissor. Més endavant, ateses aquestes limitacions, es va proposar una modificació que es coneix com a hipòtesi dels receptors, que postula que el nivell baix de neurotransmissor (mantingut de manera crònica mentre el pacient està deprimit) provocaria una regulació a l'alça dels receptors postsinàptics de monoamines, però, ja que els tractaments recuperen el nivell de neurotransmissor (en unes hores i de manera mantinguda amb la presa del fàrmac durant els vint dies), llavors els receptors s'adaptarien (amb una dimensió temporal), regulant-se a la baixa, i aquesta regulació del nombre dels receptors de monoamines cap a la normalitat es traduiria en remissió quan observem el pacient en la clínica.

Quant als aspectes neurològics en la depressió, el més important a hores d'ara és que s'ha observat un hipocamp atrofiat i un excés de cortisol (hipercortisolisme) en els pacients. El decrement mitjà de l'hipocamp és del 8-10%, i el canvi és tant bilateral com només en un dels hemisferis. També es reporta una reducció significativa en pacients que van tenir episodis depressius recurrents, i a més el decrement es correlaciona inversament amb la durada de l'episodi depressiu. Encara que, com que altres estudis no reporten canvis en el volum hipocampal, ni tampoc confirmen la relació inversa entre la durada de l'episodi depressiu i el grau de reducció del volum, s'accepta que la reducció de l'hipocamp no és la causa del primer episodi depressiu, però es converteix en un factor de recurrència i d'eventual cronicitat de la síndrome depressiva. S'ha proposat també que, donat que els pacients amb depressió tenen aquests nivells alts de cortisol i manca del ritme circadiari d'aquest, a la llarga açò acabaria produint neurotoxicitat a l'hipocamp (que així perdria neurones i es podria explicar que es faça més petit amb el temps en els pacients). Una altra àrea on també es redueix la substància grisa és l'escorça cingulada anterior (CCA), específicament en la zona ventral al genoll del cos callós (escorça subgenual). La reducció és prominent (20-40%) en pacients amb antecedents familiars de DM. També la RM revela menor volum de substància grisa en el còrtex prefrontal orbital. Finalment, quant a canvis funcional metabòlics, s'ha trobat un hipermetabolisme en la circumvolució cingulada anterior i subgenual (amb correlacions entre un major descens estructural i pèrdua de neurones i un major hipermetabolisme anormal), i també un augment d'activitat metabòlica en l'amígdala.

Altres aspectes biològics interessants són el rol de la neurogènesi, ja que les dades d'animals indiquen que la neurogènesi alterada produeix símptomes de depressió, però no s'ha confirmat definitivament en els humans (en qualsevol cas, com que l'exercici físic augmenta la neurogènesi en els animals, s'ha utilitzat com a teràpia en els humans). També el rol dels ritmes circadianis, que ja s'ha esmentat abans amb el tema de la manca de cicle en els nivells de cortisol, que fan que els pacients tinguin artificialment els nivells de cortisol sempre "establement alts", amb el risc per a l'hipocamp. Dins d'aquestes anomalies

circadiàries s'ha observat, a més, com la latència de la son es redueix, i també la latència del REM i la quantitat d'ones lentes: el pacient s'adorm abans del normal, però no entra en totes les fases de la son de manera normal (primer en la fase I, la II, després les III i IV d'ones lentes i després la REM), sinó que entra directament en la fase REM (a somiar) d'una manera alterada, i redueix la quantitat de son profund (ones lentes), cosa que li resulta perjudicial per a l'estat d'ànim (de fet, la teràpia de privació de son està dirigida a normalitzar aquests paràmetres, i és exitosa per a aquells pacients que pateixen aquestes alteracions amb els ritmes circadianis). Finalment, tenim el rol dels *Zeitgebers*, fenomen en què sabem que alguns pacients desenvolupen un tipus de trastorn afectiu estacional, que és una síndrome caracteritzada per depressió, letargia, alteracions de la son i *craving* (desig ansiós) pels carbohidrats durant l'hivern, quan els dies són curts i hi ha poca llum. El tractament en aquests pacients concrets és l'exposició a la llum brillant.

E-10.3 Trastorns d'ansietat i trastorn obsessivocompulsiu (TOC)

Els trastorns d'ansietat són considerats com a trastorns neuròtics. La persona pot trobar-se inquieta, nerviosa, fatigada en excés, porosa, irritable o amb la ment buida, però, en qualsevol cas, quan ens dona una explicació per a la seua inquietud, és sempre coherent dins dels límits de la realitat (és a dir, no és el mateix tenir por de volar perquè hi ha un dimoni dins de l'avió esperant-me, que és una explicació psicòtica, que perquè els avions cauen de tant en tant, que és una explicació exagerada, però d'un fet que pot ocórrer en la realitat, encara que amb poca probabilitat, que és una explicació típicament neuròtica). El DSM5 distingeix una diversitat de trastorns d'ansietat, encara que ací ens limitarem a parlar del trastorn d'ansietat generalitzada (TAG), les fòbies i el trastorn per pànic.

L'ansietat és una emoció normal i útil en situació d'amenaça. Com s'ha explicat en els primers temes, representa part de la resposta evolutiva de supervivència: es tracta que el cervell detecte, amb tota la precisió que siga possible, una situació amenaçant per a l'individu, i que així l'organisme pugua començar amb l'activació del sistema de "lluita-fugida" per a defensar-se. Però què s'esdevé si la situació no justifica aquesta resposta? Aquesta és una situació molt típica per als humans (malauradament) en el món estressant en què vivim, i en què, a més, moltes de les "amenaces" no són tan reals ni exagerades com les creiem. Les persones, així, desenvolupem el que es coneix com un TAG (trastorn d'ansietat generalitzada), en el qual observem la persona amb una preocupació excessiva al voltant d'alguna circumstància vital, i mostra el que anomenem una por anticipatòria, que ix i és patida pel pacient abans que la realitat mostre de fet els perills que tem el pacient. Aquesta por de base es manifesta amb símptomes de tipus motor (tremolor, dolor muscular), vegetatiu (taquicàrdia, ofecs, malestar gàstric, marejos...), i cognitiu (insomni, resposta d'alarma, irritabilitat, hipervigilància, impotència i pèrdua de control). En el TAG, la persona pot patir

aquests símptomes de manera difusa durant molt de temps fins i tot abans que el diagnostiquem o abans que el pacient es queixi (algunes persones semblen estar tan acostumades al seu TAG que quasi no es queixen!), fins que, eventualment, la intensitat d'aquests es torna insuportable o incapacitant per a la funcionalitat del pacient, i aquest comença a demanar ajuda. Per altra banda, un altre diagnòstic és patir atacs de pànic: aquests són episodis de terror amb simptomatologia física important (l'atac dura entre 5 i 30 minuts, i és una constel·lació de simptomatologia d'intensitat important, del tipus de l'esmentada abans per al TAG però més intensa, juntament amb sentiments importants de por de tornar-se boig o de morir). Els atacs de pànic poden aparèixer en el curs d'un TAG, o bé poden veure's associats a una estimulació determinada. En aquest darrer cas, si l'atac es presenta sempre acompanyat de la mateixa estimulació, seríem davant d'una fòbia (per exemple fòbia a quedar-se tancat: claustrofòbia i atac de pànic en pujar a un ascensor o a un avió). És important assenyalar que no és el mateix un atac de pànic que un trastorn per pànic, ja que el trastorn per pànic es diagnostica sols si els atacs de pànic són inesperats (per exemple, despertar-se directament amb l'atac, sense cap mena d'estimulació que el provoqui com en les fòbies específiques).

ASPECTES BIOLÒGICS EN EL TAG, FÒBIES I TRASTORN PER PÀNIC

El primer que s'ha de recalcar és que no tots els pacients amb un trastorn d'ansietat mostren alguna anomalia biològica o cerebral. De fet, en la major part sols es pot demostrar una certa alteració del sistema GABAèrgic i/o dels receptors de GABA localitzats a l'amígdala (el lector ha de recordar ací els primers temes, on es parlava de la por condicionada i del fet que els ansiolítics actuen en el nucli central de l'amígdala). Això sí, sembla que com més greument aparegui el trastorn d'ansietat (més enllà d'un TAG lleuger) podrem veure el sistema GABA més afectat i a més sumar-li anomalies d'altres sistemes de neurotransmissió. Així doncs, les alteracions del sistema GABA són les més importants en l'ansietat en general, donat que el GABA és el principal neurotransmissor inhibitor de l'encèfal, i que el tractament habitual per a l'ansietat són les benzodiazepines, que són fàrmacs potenciadors del GABA. Un altre aspecte que apareix assenyalat com a característica biològica en l'ansietat és la hiperactivitat del *locus coeruleus*, que és un centre localitzat en el tronc de l'encèfal que produeix noradrenalina, amb la qual cosa el pacient tindria un excés d'aquest neurotransmissor. La noradrenalina, a part de tenir una funció clau en l'atenció i vigilància, també estimula una part concreta del sistema nerviós anomenat sistema nerviós simpàtic (una part del sistema nerviós autònom o vegetatiu, juntament amb el parasimpàtic). Alguns símptomes d'ansietat, com la sudoració, l'enrogiment de la cara i el tremolor són mediats per l'activació de receptors beta-adrenèrgics perifèrics, que reben els senyals de noradrenalina i adrenalina. De fet, alguns ansiolítics (com el propranolol) tenen un efecte antagonista de la noradrenalina, i en alguns pacients amb molta simptomatologia

de tipus físic (per exemple, pacients que tenen fòbia a parlar davant del públic) funcionen molt bé, ja que bloquegen aquests símptomes físics que a vegades representen un cercle viciós per al pacient. Una altra hipòtesi que s'ha proposat és que els pacients amb ansietat, especialment en el trastorn per pànic i també amb un TAG seriós, tenen un excés de serotonina i, per tant, una elevada regulació a la baixa dels seus receptors. Però, altres observacions clíniques indiquen que aquests pacients tindrien en realitat nivells disminuïts de serotonina. Ací és important afegir que, en l'actualitat, i donat que les benzodiazepines tenen l'efecte secundari de produir addicció i dependència, se sol receptar un antidepressiu per als pacients que tenen TAG de llarga durada, i reservar les benzodiazepines per a aquells moments puntuals de crisi o per a pacients que tenen atacs de pànic recurrents i que els incapaciten. La proposta que en l'ansietat hi haja massa serotonina va sortir per l'observació de la "síndrome de la serotonina", que apareix en alguns d'aquests pacients que estan prenent un antidepressiu conegut com a ISRS (inhibidor selectiu de la recaptació de la serotonina) que fa que augmente molt la serotonina en la sinapsi. Els signes i els símptomes de la síndrome de la serotonina inclouen ansietat, agitació, febre alta, sudoració, confusió, tremolors, desassossec, falta de coordinació, canvis importants en la pressió arterial i una freqüència cardíaca ràpida. En conclusió, se sap que en l'ansietat s'enrolen d'alguna manera les monoamines, serotonina i noradrenalina, però no hem esbrinat encara de quina manera concreta, i com ho fan en cada pacient segons el seu diagnòstic dins dels trastorns d'ansietat.

A part dels sistemes de neurotransmissió, podem considerar les hipòtesis de l'alarma davant l'asfíxia i l'autoregulació dels nivells d'oxigen al cos. Aquesta hipòtesi s'aplicaria especialment als pacients amb trastorn per pànic, i ix quan s'observa que la inhalació de CO₂ en nivells no massa elevats és panicogènica per als pacients (és capaç de desencadenar-los un atac de pànic). Els pacients, durant els atacs de pànic, i a vegades fora dels atacs també en menor mesura, hiperventilen (de fet, alguns són hiperventiladors crònics), és a dir, el seu cervell "pensa" que els falta oxigen i comencen a respirar de pressa, inhalant molt d'oxigen, en excés comparat al CO₂ que exhalen. En aquests moments, però, resulta que l'excés d'oxigen inhalat també els resulta panicogènic (de fet en persones normals l'aplicació d'oxigen extern és euforitzant i algunes persones l'utilitzen com a droga d'abús), i és capaç de perpetuar l'atac de pànic. Per això, en les urgències apliquen el que es coneix com "la solució de la bossa". Fan que el pacient fique la cara dins d'una bossa i que hi respire dins, de manera que encara que respire com una hiperventilació, torne a inhalar part del CO₂ que exhala, i així li torne l'equilibri al cos). Totes aquestes dades ens indiquen que en el cervell hi ha un "centre de l'asfíxia" que s'encarregaria d'anar vigilant de manera automàtica que els nivells de CO₂ i oxigen guarden un equilibri en la sang, i en aquests pacients amb atacs de pànic el centre estaria desregulat (el lector recordarà també els famosos pacients sense amígdala, que no tenien por mai, excepte quan es va manipular el nivell de CO₂ de l'habitació experimental...).

Finalment, és interessant comentar que s'han trobat certes anomalies metabòliques en el cervell dels pacients amb trastorns d'ansietat greus com ara hipermetabolisme en el territori cerebral de l'amígdala i lòbul temporal, incloent-hi el gir hipocampal, sobretot si mesurem amb RMf en el mateix moment en què el pacient està patint la simptomatologia.

TRASTORN OBSESSIVOCOMPULSIU: ASPECTES CLÍNICS I BIOLÒGICS

Finalment, comentarem alguns aspectes del trastorn obsessivocompulsiu (TOC): aquest és un trastorn que inclou obsessions i compulsions, i que en alguns pacients pot tenir tanta gravetat que vaja acompanyat de pensament delirant al voltant dels temes de la brutícia i la neteja (encara que no amb deliris tan estructurats com en l'esquizofrènia). Les obsessions són pensaments, impulsos i imatges que són intrusives, inadequades, ansiògenes i (açò és important per a diferenciar el trastorn de la psicosi) reconegudes com a pròpies i no provinents de l'exterior. Les compulsions són conductes i rituals que sorgeixen en resposta a l'obsessió (però no la solucionen ni l'eviten). L'exemple típic seria una persona amb obsessions de brutícia, que cada vegada que té una idea al voltant d'això es renta les mans. El diagnòstic és TOC si aquests símptomes duren més d'una hora diària o són incapacitants per a la persona.

En l'àmbit biològic, s'ha trobat en els pacients amb TOC una combinació alterada de dos neurotransmissors en un lloc concret del cervell molt important per a la formació d'hàbits com s'ha vist en els temes d'aprenentatge: una hipoactivitat de la serotonina juntament amb una hiperactivitat de la dopamina en els ganglis basals (GGBB). A més, algunes dades de RMf han trobat que el nucli caudat dels ganglis basals mostra anormalitats metabòliques, de manera que apareix hipometabòlic en repòs, quan la persona roman normal, però durant els símptomes el caudat, juntament amb l'escorça cingulada i l'orbitofrontal, formen una combinació hiperactiva. Açò tindria sentit amb certes teories, que expliquen el TOC com un desordre que afectaria algunes estructures filogènicament molt antigues (hàbits de neteja com estereotips que apareixen en mamífers i que romanen "soterrats" en els nostres GGBB, i que ixen malament en els pacients amb TOC).

BIBLIOGRAFIA BÀSICA

CARLSON, N.R. (2018). Fisiología de la conducta (12 ed.). Pearson Educación SA, Madrid.

BEAR, M.F., CONNORS, B.W., PARADISO, M.A. (2016) Neurociencia. La exploración del cerebro (4a ed.). LWW Lippincott Wolters Kluwer, Madrid.

PINEL, J.P.J. (2014). Biopsychology (9th Edition) Pearson, Madrid. (Group ARA English teaching)

COLLADO, P. *et al.* (2016). Psicología Fisiológica. UNED, Madrid.

CURTIS H., BARNES, N. S., SCHNEK, A., MASSARINI, A. (2015) Invitación a la biología en contexto social. Editorial Médica Panamericana, Madrid.

MORGADO, I. (2014). Aprender, recordar y olvidar. Claves cerebrales de la memoria y la educación. Ariel, Barcelona.

MOYA-ALBIOL, L. (2015). Neurocriminología. Psicobiología de la violencia. Madrid: Pirámide.

KALAT, J.W. (2013). Psicología Biológica (10 ed. revised). Cengage Learning Editores SA, Madrid.