

BASES BIOLÒGIQUES DE L'EMOCIÓ, DELS PROCESSOS COGNITIUS I DELS TRASTORNS PSIQUIÀTRICS

ASSIGNATURA: PSICOLOGIA FISIOLÒGICA II

AUTORA: María Asunción Aguilar Calpe

Índex

UNITAT I. BASES BIOLÒGIQUES DE L'EMOCIÓ, L'ESTRÈS I L'AGRESSIÓ ..3

Tema 1. Emoció i estrès3

Tema 2. Conducta agressiva8

UNITAT 2. BASES BIOLÒGIQUES DE L'APRENTATGE I LA MEMÒRIA....16

Tema 3. Introducció a la psicobiologia de l'aprenentatge i la memòria16

Tema 4. L'aprenentatge perceptiu20

Tema 5. L'aprenentatge estímul-resposta24

Tema 6. L'aprenentatge relacional i la memòria declarativa36

Tema 7. Mecanismes sinàptics de l'aprenentatge i la memòria44

UNITAT 3. BASES BIOLÒGIQUES DELS PROCESSOS COGNITIUS SUPERIORS.....54

Tema 8. Mecanismes psicobiològics dels processos cognitius superiors54

UNITAT 4. PSICOBIOLOGIA DEL LENGUATGE	58
Tema 9. Bases neuroanatòmiques del llenguatge i dels trastorns del llenguatge	58
UNITAT 5. PSICOBIOLOGIA DELS TRASTORNS PSIQUIÀTRICS	62
Tema 10. Bases neurals dels trastorns psiquiàtrics	62

UNITAT I. BASES BIOLÒGIQUES DE L'EMOCIÓ, L'ESTRÈS I L'AGRESSIÓ

Tema 1. Emoció i estrès

1.1 Introducció a l'estudi psicobiològic de les emocions

Les emocions són patrons de resposta fisiològica i conductes típiques de l'espècie. En éssers humans, s'acompanyen de sentiments, però no en altres animals. Per tant, emoció no és equivalent a sentiment.

Tota resposta emocional té tres components:

- a. Conductual (moviments musculars).
- b. Autonòmic (mobilització d'energia, increment de l'activitat del SNA simpàtic).
- c. Hormonal (reforçament de la resposta autònoma, alliberament d'hormones per part de les glàndules suprarenals).

En primer lloc, descriurem els principals esdeveniments que han marcat la recerca sobre les bases biològiques de l'emoció.

El primer cas que va contribuir a l'estudi psicobiològic de l'emoció és el conegut cas de Phineas Gage (1848), considerat un dels estudis més sorprenents sobre la influència del cervell en les emocions.

“Phineas Gage, de 25 anys d'edat, treballava en la construcció del ferrocarril entre Rutland i Burlington quan li va passar un incident que modificarà la seua vida. Phineas era de complexió musculosa i estimat per tothom, a causa del seu bon caràcter i la seua eficiència a l'hora de treballar. El procés del barrinat consisteix a introduir, amb l'ajuda d'una barrina (d'ací el nom), lentament la dinamita a la pedra fins que, una vegada a dins, es puga detonar a distància. Això era el que Phineas Gage es disposava a fer quan la dinamita va esclatar accidentalment i la barrina que sostenia (de 6 kg de pes i un metre de llarg) es va projectar cap a ell, li va entrar al crani per sota de l'ull esquerre, va travessar-li el lòbul frontal esquerre i li va eixir pel vèrtex del cap. Tot i això, Gage,

plenament conscient i davant la sorpresa dels companys, va demanar que el portaren a un metge. El forat del crani tenia 9 cm de diàmetre i el metge li va aplicar apòsits i li va embentar la ferida. A les dues setmanes Gage passejava tranquil·lament per la ciutat. Malgrat la seua ràpida recuperació, va patir un canvi de personalitat radical, tant gran que va ser acomiadat de la companyia ferroviària i mai més no va tornar a trobar una feina estable; va passar per diverses granges i per un circ, on exhibia la barrina i la cicatriu del cap. El metge sostenia que no era la seua intel·ligència la part que tenia afectada, sinó la seua emocionalitat i la seua personalitat. Abans de l'explosió, Gage era considerat com una persona eficient, capaç, equilibrat, treballador, puntual i molt assenyat. Després de l'accident, però, es va tornar impulsiu, poc respectuós, irreverent, blasfemi, capritxós, indecís i poc tolerant a les restriccions. Phineas Gage va morir dotze anys mes tard i el seu crani i la barrina es conserven al museu de la Universitat de Harvard”.

Posteriorment, Damasio i cols. (1994) van comprovar la localització exacta de la lesió cerebral de Phineas Gage: els lòbuls prefrontals medials.

Charles Darwin va publicar el 1872 el llibre *The expression of emotions in man and animals*, on explicava la seua visió adaptativa i evolucionista de les emocions.

El psicòleg americà William James i el fisiòleg danès Carl Lange van formular una teoria, coneguda com teoria de James-Lange (1884), en què plantejaven que la percepció d'un estímul amenaçador provoca una resposta fisiològica que, alhora, provoca un sentiment de por. És a dir, no corres perquè tens por, sinó que tens por perquè corres. A l'inici del segle XX, Walter Cannon hi va proposar una teoria alternativa, que va ser ampliada per Bard (teoria de Cannon-Bard, 1915), segons la qual la percepció de l'estímul amenaçador provoca una resposta fisiològica i un sentiment de por que són independents.

El 1937, Papez va proposar la teoria del sistema límbic de l'emoció, en el qual ressaltava el paper que hi tenien estructures com ara l'amígdala, els cossos mamil·lars, l'hipocamp, el sept, l'escorça cingular, etc.

Finalment, el 1939, es van descriure els efectes de l'extirpació bilateral dels lòbuls temporals anteriors (síndrome de Klüver-Bucy): absència de por, increment de la ingesta, augment de l'activitat sexual i increment de l'exploració d'objectes, sobretot oralment. Actualment se sap que la majoria d'aquests símptomes són deguts a la lesió de l'amígdala.

1.2 Mecanismes neurals i bioquímics de les emocions

L'amígdala es l'estructura cerebral més important per a les emocions, ja que intervé en els components conductual, autonòmic i hormonal de qualsevol emoció. L'amígdala, situada a l'interior del lòbul temporal, està formada per diferents nuclis. El nucli lateral rep informació sensorial des del tàlem i l'escorça, i la transmet al nucli central, al nucli basal i al nucli basal accessori, que alhora envien també la informació sensorial al nucli central. El nucli central és la principal estructura de l'amígdala per a l'expressió de les respostes conductuals i fisiològiques que caracteritzen les emocions, mitjançant una sèrie de connexions amb moltes altres estructures: hipotàlem lateral (activació del SNA simpàtic: augment de la freqüència cardíaca i de la pressió sanguínia, pal·lidesa, etc.), nucli motor dorsal del nervi vague (activació del SNA parasimpàtic: úlceres, micció, defecació, etc.), nucli parabraquial (augment de la freqüència respiratòria), àrea tegmental ventral (activació comportamental), locus ceruli (augment de la vigilància), nucli tegmental dorsolateral (activació cortical), nucli reticular de la protuberància caudal (resposta de sobresalt), substància grisa periaqüeductal (parada conductual, petrificació), nuclis motors dels nervis facial i trigemin (expressions facials de por), nucli paraventricular (secreció d'ACTH i glucocorticoides) i nucli basal (activació cortical).

L'emoció de la por ha estat la més estudiada. En rosegadors, la resposta de por pot ser condicionada en associar un estímul amenaçador o estímul incondicionat (EI) de por (com una descàrrega elèctrica a las potes) amb un estímul neutre com una llum o un so (estímul condicionat, EC). Després de successives associacions entre l'EI i l'EC, el rosegador comença a mostrar una resposta emocional davant la presència de l'EC (resposta emocional condicionada). El nucli central de l'amígdala és essencial per a la resposta emocional condicionada. Els estudis de Le Doux i altres investigadors han posat de manifest que:

- L'estímul amenaçador o l'EC de por incrementen l'activitat del nucli central de l'amígdala.
- La lesió del nucli central de l'amígdala redueix moltes respostes emocionals.
- L'estimulació elèctrica del nucli central de l'amígdala provoca en l'animal signes fisiològics i conductuals de por i agitació.

L'amígdala també és important per a l'expressió i el reconeixement d'expressions emocionals en humans.

L'expressió de les emocions és similar en distintes cultures, com han demostrat els experiments d'Ekman i cols. (universalitat). A més, expressar una emoció positiva o negativa pot provocar en el subjecte un estat anímic eufòric o deprimet, respectivament (hipòtesi de la retroalimentació facial). A més de l'amígdala, les àrees més implicades en l'expressió emocional són el lòbul frontal (escorça prefrontal ventromedial i orbitofrontal) i l'hemisferi dret.

D'altra banda, les estructures cerebrals més importants per al reconeixement de les expressions emocionals són l'amígdala, l'escorça prefrontal i l'hemisferi dret (per això la meitat esquerra de la cara sembla més expressiva). Per exemple, la síndrome de Urbach-Wiethe, que ocasiona una lesió de l'amígdala, provoca la incapacitat de reconèixer expressions de por i l'anestèsia de l'hemisferi dret disminueix els sentiments emocionals. Els estudis de neuroimatge funcional han demostrat que la visió de cares que expressen emocions negatives produeix un increment de l'activació de l'escorça prefrontal medial, mentre que la visió d'expressions emocionals positives activa l'escorça prefrontal lateral.

Aquests estudis de neuroimatge han fet possible un gran avanç en l'estudi de les bases neurals de les emocions en humans. Per exemple, el sentiment d'enveja està acompanyat d'una activació de l'escorça cingular anterior, mentre que el sentiment d'alegria que s'experimenta quan la persona envejada té una desgràcia està unit a un increment en l'activitat de l'estriat ventral.

1.3 Estrès i salut

D'acord amb Cannon, l'estrès és el conjunt de canvis fisiològics provocats per l'exposició a un dany o amenaça. Provoca en l'organisme una resposta de fugida o lluita.

Segons Hans Selye, la resposta d'estrès és adaptativa a curt termini, però desadaptativa a llarg termini, i està acompanyada de l'activació de l'eix hipotàlem-hipòfisi-adrenal.

Els estímuls estressants (estressors) poden ser físics o psicològics. En animals és molt freqüent l'estrès per subordinació. Igualment, en éssers humans l'estrès més relacionat amb la malaltia és l'estrès psicològic crònic.

L'estrès provoca una doble resposta hormonal:

- L'activació del SNA simpàtic (alliberament d'adrenalina)
- L'activació de l'eix hipotàlem-hipòfisi-adrenal (alliberament de corticosterona, cortisol, cortisona, etc.).

S'ha observat una relació entre l'estrès i el sistema immunitari. L'estrès crònic pot provocar moltes malalties i empitjorar-ne el resultat.

Tema 2. Conducta agressiva

2.1 L'agressió des d'una perspectiva psicobiològica

L'agressió es pot definir com la conducta exhibida per un individu, amb un estat emocional determinat, amb la intenció de fer mal a un altre individu, com a resultat de voler obtenir status, dominància, etc. La variable més important és la intencionalitat. La conducta agressiva, per tant, requereix: estat emocional + conducta + intenció.

Uns altres dos termes importants són 'agressivitat' i 'amença'. L'agressivitat és l'estat de l'organisme que reflecteix la facilitat amb què es pot provocar l'agressió. L'amença és la conducta que pretén comunicar la intenció de comportar-se agressivament.

Dins de les bases biològiques de l'agressió trobem:

1. Sistemes neurals: són aquelles estructures cerebrals relacionades amb una conducta agressiva. L'estimulació d'algunes àrees cerebrals produeix agressió (per exemple, l'estimulació de la substància grisa periaqüeductal provoca agressió defensiva i predació). La sensibilitat d'aquestes estructures varia d'un subjecte a un altre, per la qual cosa no tots els subjectes responen amb el mateix grau d'agressivitat davant un mateix estímul. També pot haver-hi estructures neurals amb un paper inhibitori sobre l'agressió (l'estimulació de les quals disminuiria la conducta agressiva).
2. Química hemàtica: són totes les substàncies vehiculades per la sang que poden modificar (incrementar o disminuir) la conducta agressiva. Hi incloem neurotransmissors, hormones, drogues, etc. Per exemple, la disminució en els nivells de glucosa comporta un increment de la conducta agressiva. Igualment, els canvis hormonals que es produeixen durant el cicle menstrual poden ser responsables de l'increment en la irritabilitat observat en algunes dones durant la síndrome premenstrual.

3. Herència: la conducta agressiva s'hereta mitjançant uns gens que predisposen a comportar-se de manera més agressiva. Per exemple, hi ha races de gossos més agressives i d'altres menys agressives.
4. Aprenentatge: la conducta agressiva també s'aprèn. Si un xiquet viu en un ambient agressiu, podrà presentar conductes agressives amb major facilitat.

2.2 Classificació de la conducta agressiva

En primer lloc, la conducta agressiva es pot classificar en funció dels subjectes que hi intervenen:

- Agressió intraespecífica: entre membres d'una mateixa espècie.
- Agressió interespecífica: entre membres d'espècies diferents.

Segons Moyer (1976), en animals podem distingir diferents tipus d'agressió:

1. Agressió depredadora: És la que exerceix un animal envers la seua presa natural. Sempre és interespecífica i es caracteritza per una manca d'activació emocional.
2. Agressió entre mascles: És la que té lloc entre dos o més mascles de la mateixa espècie. Per tant, és intraespecífica. En aquest tipus d'agressió són molt importants les hormones (fonamentalment la testosterona) i les feromones (substàncies químiques vehiculades per l'orina i que es produeixen sota el control de la testosterona). Els ratolins mascles no ataquen ratolins castrats ni ratolins preadolescents o marcats amb orina de femella.
3. Agressió relacionada amb el sexe: És la que es dona per aconseguir l'accés a un company sexual. Generalment té lloc entre dos mascles (és un tipus d'agressió entre mascles), però també es pot produir entre femelles.
4. Agressió maternal: És la que exerceix una mare lactant (una mare que té cries) davant un intrús. És un tipus d'agressió molt finalista (per exemple, les rates lactants llancen un mos a la jugular d'una rata mascle desconeguda que s'acosta a les cries).

5. Agressió irritable: Pot ser conseqüència de la frustració del subjecte (quan un subjecte espera un reforç i aquest no es presenta) o induïda pel dolor o per l'estimulació d'alguna estructura neural responsable de l'agressió.
6. Agressió induïda per la por: És l'agressió que mostra un animal quan es troba davant una amenaça i no en pot fugir. Sempre és defensiva.
7. Agressió instrumental: És quan l'animal utilitza la conducta agressiva com un instrument per aconseguir algun objectiu (per exemple, menjar).

Segons Brain (1982), l'agressió en animals es pot classificar en:

1. Agressió ofensiva: És la que inicia un animal.
2. Agressió defensiva: És la que realitza un animal en resposta a l'agressió o l'amenaça mostrada per un altre animal.
3. Agressió depredadora: És la que exerceix un animal envers la seua presa.

En ésser humans també podem distingir diferents tipus d'agressió:

1. Agressió emocional afectiva: La principal causa és la frustració. És un tipus d'agressió que no es controla. Va acompanyada d'una forta activació del SNA simpàtic i de la resposta d'estrès.
2. Agressió instrumental: Té una finalitat a curt o llarg termini. Es dona en la majoria de casos d'agressió en humans. És apresada i no té un component emocional fort.
3. Agressió sexual: L'estímul que promou la conducta és el desig o impuls sexual. Està relacionada amb les hormones sexuals i és susceptible de tractament (amb fàrmacs o mitjançant la castració).

4. Agressió induïda per la por: Sempre és defensiva. En aquest cas l'emoció que l'acompanya és la por. El subjecte presenta, per tant, una forta activació del SN autònom (taquicàrdia, sudoració, dolor estomacal, etc.)

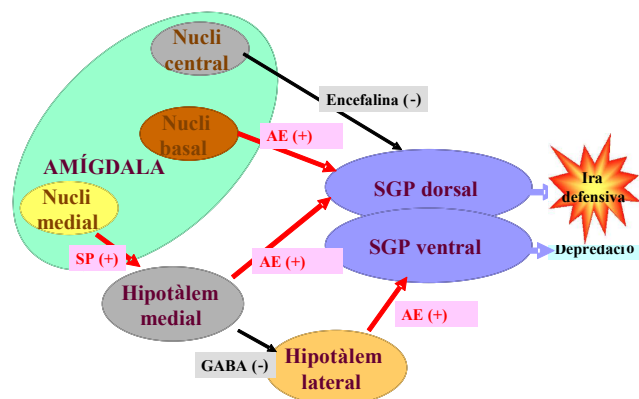
2.3 Estructures neurals de la conducta agressiva

Hi ha un grup d'estructures que són la base neuroanatòmica de l'agressió. Es tracta d'un conjunt de neurones i fibres nervioses que es localitzen a diversos nivells cerebrals i que funcionen com una unitat.

Els estudis sobre les estructures neurals de la conducta agressiva en animals han demostrat que el control neural de la conducta agressiva és de tipus jeràrquic.

Els sistemes perceptius (que reben la informació sobre l'estímul amenaçador o que provoca la conducta agressiva) envien la informació a estructures del prosencèfal com l'amígdala o l'hipotàlem. Aquestes connecten amb circuits neurals del tronc de l'encèfal que controlen les àrees responsables dels moviments musculars que l'animal realitza per a l'atac o la defensa.

L'estructura més important per a l'agressió defensiva i depredadora és la substància grisa periaqüeductal. L'estimulació d'aquesta estructura provoca, tant agressió defensiva (que es aversiva per a l'animal), com agressió depredadora (que és reforçant per a l'animal). L'amígdala i l'hipotàlem exerceixen influències tant inhibidores com excitadores sobre la substància grisa periaqüeductal.



Les connexions entre aquestes tres estructures són complexes.

Ens éssers humans hi ha diferents síndromes generals que poden provocar un increment de la conducta agressiva:

- Arteriosclerosi cerebral
- Esclerosi múltiple
- Demència senil
- Síndrome de Korsakoff
- Corea de Huntington
- Encefalitis letàrgica de Von Economo
- Ràbia
- Síndrome de Lesh-Nyhan
- Epilèpsia

També els tumors poden provocar canvis en l'agressió. Aquests solen estar localitzats al lòbul límbic, al lòbul temporal, al lòbul frontal, a la regió septal i a l'hipotàlem.

D'altra banda, algunes lesions cerebrals poden alterar l'agressió. Per exemple, la lesió bilateral del lòbul temporal provoca la síndrome de Klüver-Bucy, caracteritzada per una disminució de l'agressió, hipersexualitat, bulímia, dèficits de memòria, increment de l'exploració dels objectes de manera oral, etc. L'alteració de l'agressió és deguda a la lesió de l'amígdala. Per tant, la lesió selectiva d'aquesta estructura té una major efectivitat per reduir l'agressió, amb mínims efectes col·laterals.

Els estudis de neuroimatge en humans han mostrat que els subjectes agressius presenten una disminució funcional i una alteració estructural en l'escorça prefrontal, especialment en l'escorça orbitofrontal. També s'han observat alteracions en l'escorça temporal i l'amígdala (disminució funcional) i en l'hipocamp (alteració estructural).

2.4 Bioquímica de l'agressió

Les substàncies químiques més relacionades amb l'agressió són la testosterona i la serotonina.

Per estudiar els efectes de la testosterona sobre l'agressió es fan servir models animals.

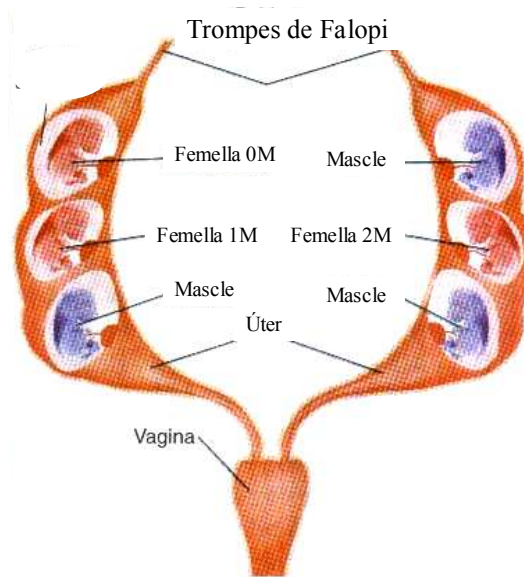
La conducta agressiva apareix o es reforça durant la pubertat quan augmenten els nivells de testosterona. Tanmateix, la correlació entre els nivells de testosterona en subjectes adults i el nivell d'agressió no sempre s'ha demostrat. D'altra banda, la castració quirúrgica o química redueix l'agressió, encara que hi ha moltes diferències individuals, en funció de l'experiència prèvia del subjecte, del nivell previ d'agressivitat, etc.

Mitjançant la castració o l'administració de testosterona perinatal i la posterior administració d'hormones a partir de l'adolescència es poden valorar els efectes organitzadors de la testosterona. En rosegadors mascles s'ha observat que la castració perinatal provoca, malgrat l'administració de testosterona en l'adolescència, una reducció en els nivells d'agressivitat de l'animal (cosa que demostra l'efecte organitzador de la testosterona sobre les àrees cerebrals implicades en l'agressió). De manera semblant, l'administració de testosterona perinatal en animals castrats només és efectiva per provocar nivells d'agressivitat normals si està acompanyada de l'administració de testosterona a partir de l'adolescència. Un animal castrat tractat amb testosterona perinatal, però al qual no se li administra testosterona a partir de l'adolescència, presenta nivells baixos d'agressivitat. Només els animals castrats que han rebut testosterona perinatal i a partir de l'adolescència presenten nivells normals d'agressivitat. Això demostra que, a més de l'organització del cervell per part de la testosterona perinatal, es necessària la posterior activació d'aquestes àrees cerebrals per aquesta hormona perquè l'animal presente una conducta agressiva típica de mascle.

De manera semblant, en rosegadors femelles l'administració perinatal d'andrògens provoca un augment de la conducta agressiva si està acompanyada de l'administració de testosterona en la vida adulta, però no si està acompanyada de l'administració d'estrògens o placebo.

Els estudis de col·locació en l'úter també demostren un increment en l'agressivitat en rosegadors femella exposats a alts nivells d'andrògens en l'etapa prenatal.

Dins de l'úter, els rosegadors s'hi col·loquen com els pèsols en una beina:



Les femelles 2M (situades entre dos mascles) són més agressives, ja que estan exposades a un alt nivell d'andrògens circulants.

L'altra substància que s'ha relacionat més estretament amb l'agressió és la serotonina. Aquest neurotransmissor inhibeix les conductes de risc, entre les quals hi ha l'agressió.

Estudis en mones demostren que com més serotonina, més dominació i, per contra, com menys serotonina, major conducta de risc i mort precoç. Els estudis en ratolins també han demostrat que ratolins knockout sense receptor 5-HT1B presenten més agressió, mentre que els ratolins knockout amb menys serotonina als nuclis de la rafe dorsal demostren menys por i més agressió defensiva.

En éssers humans, el paper de la testosterona i la serotonina és semblant al que s'observa en animals. Respecte de la testosterona, la conducta agressiva apareix o es reforça durant la pubertat (10-15 anys), quan augmenten els nivells d'aquesta hormona i d'androstendiona.

La correlació entre els nivells de testosterona i d'agressió és molt difícil de trobar, excepte en subjectes amb un nivell d'agressivitat elevat (per exemple, presoners que han comès crims violents). Generalment, no hi ha una evidència forta que el nivell d'agressivitat correlacioni amb el nivell de testosterona, ni en homes ni en dones.

La castració quirúrgica o química és un mètode relativament efectiu per tractar els subjectes que cometen crims sexuals, especialment de naturalesa violenta, però no s'ha d'oblidar la influència de l'aprenentatge i l'experiència en la conducta agressiva.

Respecte de la serotonina, la major part dels estudis suggereixen que aquest neurotransmissor inhibeix l'agressió. Nivells baixos del metabòlit de la serotonina, 5-HIAA, es relacionen amb la conducta suïcida. Un estudi amb reclutes navals va mostrar una correlació entre un baix nivell de 5-HIAA amb l'agressivitat i la conducta antisocial. El Prozac, un fàrmac que actua com a inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina, disminueix l'agressió.

Una família holandesa que presenta una mutació en el gen de la MAO-A (cromosoma X) es caracteritza perquè tots els seus membres presenten conducta antisocial. No queda clar si això es relaciona amb més serotonina o amb una alteració compensatòria del cervell (receptors 5-HT a la baixa).

UNITAT 2. BASES BIOLÒGIQUES DE L'APRENTATGE I LA MEMÒRIA

Tema 3. Introducció a la psicobiologia de l'aprenentatge i la memòria

3.1 Definició d'aprenentatge i memòria

L'aprenentatge provoca una sèrie de canvis cerebrals que es tradueixen en canvis en la conducta i que alhora produeixen noves memòries.

Per tant, des del punt de vista de la psicobiologia, l'aprenentatge es pot definir com el procés mitjançant el qual les experiències modifiquen el sistema nerviós i, per tant, la conducta.

La memòria inclou tots els processos mitjançant els quals es mantenen els canvis en el sistema nerviós deguts a l'aprenentatge (empremta mnèsica) i poden ser activats posteriorment (evocació).

3.2 Classificació

A nivell general, la memòria es classifica en dos tipus:

1. Memòria implícita o no declarativa: Inclou l'aprenentatge no associatiu i l'associatiu. Són els records inconscients (no corticals) en què es basen els nostres hàbits perceptius i motors. Saber com es fan les coses?
 - L'aprenentatge no associatiu implica experiència amb un sol estímul o amb dos estímuls que no tenen necessàriament una relació temporal. Inclou l'habitució (disminució d'una resposta reflexa davant la presentació repetida d'un estímul inòcul), la sensibilització (intensificació d'una resposta reflexa davant estímuls moderats de diferent naturalesa que siguen precedits d'altres d'intensos o nocius) i l'empremta (els animals que naixen en un estat relativament avançat – precocials– en els seus primers dies aprenen a aproximar-se al primer objecte relativament gran que veuen en moviment i seguir-lo).

- L'aprenentatge associatiu implica associacions entre esdeveniments, bé un estímul i una resposta, una resposta i les seues conseqüències o bé entre dos o més estímuls. Inclou: l'aprenentatge perceptiu (el que permet reconèixer immediatament estímuls anteriorment percebuts; *priming* o preconditionament sensorial: facilita l'execució d'una tasca induïda per l'exposició prèvia als seus elements o components), l'aprenentatge estímul-resposta (és la capacitat per aprendre a realitzar un tipus específic de conducta davant un determinat estímul, p.ex. condicionament clàssic, condicionament instrumental, condicionament aversiu gustatiu, etc.), l'aprenentatge motor o memòria procedimental (un tipus especial d'aprenentatge estímul-resposta, és l'aprenentatge d'hàbits i conductes motores en general, p.ex. muntar en bicicleta) i la memòria emocional.
2. Memòria explícita o declarativa: Són els records deliberats i conscients (corticals) que tenim sobre el nostre coneixement del món o sobre les nostres experiències personals. Inclou: la memòria semàntica (és una memòria de fets, generalitzada, sobre el coneixement del món, p.ex. saber el significat d'una paraula –sense saber on o quan es va aprendre–) i l'episòdica (memòria d'esdeveniments, quan recordem un incident particular o relacionem un record amb un moment i un lloc determinat; és essencial per orientar-se en el temps i l'espai). En animals s'anomena aprenentatge o memòria relacional i es valora mitjançant tasques com el laberint d'aigua o el laberint radial.

Seguint un criteri temporal, la memòria es pot classificar en:

- Memòria a curt termini (MCT): És un sistema per emmagatzemar una quantitat limitada d'informació durant poc de temps. És una memòria immediata per als estímuls que acaben de ser percebuts. És una memòria fràgil (vulnerable a interferències) i transitòria.
- Memòria a llarg termini (MLT): És un sistema per emmagatzemar una gran quantitat d'informació durant un temps il·limitat. És estable i duradora, molt poc vulnerable a interferències.
- Memòria de treball: És un sistema de manteniment i manipulació de la informació necessari per realitzar activitats cognitives complexes (comprendre, raonar, aprendre, etc.). És funcional, operativa i declarativa.

3.3 Processos de memòria

Els processos de memòria són: codificació, consolidació, recuperació o evocació, reconsolidació i oblit.

- Codificació: La informació dels canals sensorials es codifica ràpidament per esdevenir MCT.
- Consolidació (emmagatzematge): Conservació de la informació codificada. La MCT esdevé MLT (prevé l'oblit). El xoc electroconvulsiu interfereix amb la MCT i evita la consolidació.
- Recuperació (evocació): La informació emmagatzemada pot ser rescatada voluntàriament de la consciència. També pot activar-se de manera no conscient per elements sensorials i perceptius (per exemple, estímuls olfactoris). El fenomen conegut com a "aprenentatge dependent d'estat" consisteix a aprendre en un determinat estat fisiològic i que la recuperació de la informació siga major si es produeix en un estat fisiològic similar (per exemple, sota l'efecte de l'alcohol o d'altres drogues).
- Reconsolidació: Quan la informació es recupera, es torna susceptible de ser modificada de tal manera que, quan la tornem a consolidar, no és idèntica a quan la vam consolidar per primera vegada.
- Oblit: Pèrdua normal de la informació emmagatzemada o incapacitat per accedir-hi.

3.4 Definició i tipus d'amnèsia

L'amnèsia és un trastorn de la funció cognitiva en què la memòria està afectada d'una manera proporcionalment molt més important que altres components de la conducta o de la funció intel·lectual.

Se'n distingeixen tres tipus:

- Amnèsia anterògrada: Incapacitat per formar noves memòries després d'una alteració cerebral.

- Amnèsia retrògrada: Dificultat per recuperar records establerts abans de l'inici de la malaltia o alteració cerebral.
- Amnèsia global transitòria: Amnèsia anterògrada que només dura un període de temps, de minuts a dies, acompanyada d'una amnèsia retrògrada per als esdeveniments recents que van precedir l'episodi. Pot ser conseqüència d'una isquèmia cerebral breu.

3.5 Ressenya històrica

El 1880, H. Ebbinghaus, representant del corrent denominat "associacionisme", realitza el primer estudi científic sobre la memòria.

El 1898, E.L. Thorndike inicia l'estudi de tipus experimental sobre l'aprenentatge en animals utilitzant les conegudes "caixes problema" (aprenentatge per assaig-error).

El 1915, K.S. Lashley inicia l'estudi de la localització neuronal d'hàbits apresos (efectes de lesions cerebrals sobre aprenentatge). Durant tota la seua vida va defensar la idea del "localitzacionisme", encara que mai no la va poder demostrar. Introdueix el terme "engrama".

Uns altres dos autors destacats són I.P. Pavlov (1849-1936), pels seus estudis sobre el condicionament clàssic (reflexos susceptibles de modificació per l'experiència), i B.F. Skinner (1904-1990), pel condicionament operant o instrumental (caixa de Skinner).

El 1949, D.O. HEBB, considerat el fundador de la psicobiologia actual, formula la hipòtesi sobre el paper dels circuits neurals en l'aprenentatge, actualment coneguda com la "Llei de Hebb". També destaca la seua idea d'"assemblatge" cel·lular sobre l'emmagatzematge de la memòria.

Finalment, el 1953, B. MILNER descriu un cas d'amnèsia severa, conegut com el cas H.M. Els estudis realitzats amb aquest pacient al llarg dels darrers 50 anys van permetre la distinció dels distints tipus d'aprenentatge i memòria.

Tema 4. L'aprenentatge perceptiu

4.1 Introducció

L'aprenentatge ens permet adaptar-nos a l'entorn i respondre als seus canvis, i ens ofereix la capacitat d'executar la conducta apropiada a cada situació.

El primer pas de l'aprenentatge implica aprendre a percebre. L'aprenentatge perceptiu consisteix a aprendre sobre les coses (no què fer en resposta a aquestes coses). Inclou aprendre a reconèixer estímuls nous i també aprendre a reconèixer canvis en estímuls familiars (capacitat per aprendre a reconèixer estímuls sentits amb anterioritat i distingir-los d'altres de semblants). Es caracteritza per la seua ràpida adquisició.

La funció de l'aprenentatge perceptiu és la identificació i categorització d'objectes i situacions.

Cada sistema sensorial pot mostrar aprenentatge perceptiu. Produeix canvis en l'escorça d'associació sensorial corresponent.

4.2 Aprenentatge visual

Per valorar l'aprenentatge visual es poden utilitzar diferents tasques, com el dibuix incomplet, el reconeixement de cares, etc.

Els objectes es reconeixen visualment gràcies a circuits neuronals de l'escorça d'associació visual. La informació visual entra des de la retina mitjançant el nervi òptic fins al nucli geniculat lateral del tàlem, des d'on projecta fins a l'escorça visual primària (estriada) i posteriorment a l'escorça extraestriada, on es realitza l'anàlisi de la forma, el color i el moviment. Posteriorment, la informació visual es dirigeix fins a l'escorça d'associació visual. El corrent ventral va a l'escorça inferotemporal. Aquesta àrea està dedicada al reconeixement d'objectes (què es?). El corrent dorsal es dirigeix a l'escorça parietal posterior, dedicada a la localització del objecte (on és?).

Els estudis amb tomografia per emissió de positrons (TEP) en humans, que registren l'activitat cerebral (flux sanguini) mentre el subjecte realitza una tasca, han demostrat la implicació de l'escorça inferotemporal i parietal posterior en el reconeixement i localització dels objectes, respectivament. En un experiment realitzat per Moscovitch i cols. (1996) els subjectes havien de memoritzar 28 imatges (cada imatge mostrava 3 objectes col·locats en un lloc específic). En la tasca de memòria d'objectes, un objecte de la imatge era substituït per un altre. D'altra banda, en la tasca de memòria espacial, un dels 3 objectes estava en un lloc diferent. Els resultats obtinguts van mostrar que les dues tasques generaven activitat en l'escorça d'associació visual dels lòbuls occipitals, temporals i parietals i en l'escorça frontal. La tasca de memòria d'objectes va activar el corrent ventral de l'escorça inferotemporal, mentre que la tasca de memòria espacial va activar el corrent dorsal de l'escorça parietal posterior.

Les lesions de l'escorça inferotemporal alteren la capacitat de discriminar entre diferents estímuls visuals.

Aprendre a reconèixer un estímulo visual requereix canvis en l'escorça inferotemporal (establiment de nous circuits sinàptics). Posteriorment, quan es torna a veure el mateix estímulo, aquests circuits es tornen a activar. Aquesta activitat és el reconeixement de l'estímulo.

La memòria visual a curt termini (memòria de la informació que s'acaba de presentar) involucra l'escorça d'associació sensorial i l'escorça prefrontal.

Els estudis electrofisiològics i de lesions utilitzant la tasca d'aparellament demorat amb la mostra (en la qual els subjectes veuen un estímulo i després d'un interval de demora l'han de reconèixer entre altres estímuls) han demostrat que algunes neurones de l'escorça inferotemporal s'activen selectivament a la vista de cada color i romanen actives durant l'interval de demora. Igualment, les neurones de lòbul parietal posterior (corrent dorsal) retenen informació de la localització d'un estímulo visual acabat de percebre. Les dues regions de l'escorça d'associació visual tenen connexions directes amb l'escorça prefrontal. La lesió de l'escorça prefrontal altera la tasca d'aparellament demorat amb la mostra amb estímuls de totes les modalitats sensorials. L'escorça prefrontal seria l'encarregada de la memòria de l'estímulo mostra, mentre que l'escorça

visual s'encarregaria de la percepció visual. També s'ha demostrat la implicació de l'escorça prefrontal a mantenir la informació de associacions apreses anteriorment (tasca d'aparellament associat) o la informació relativa a la resposta que l'animal ha de fer (tasca de resposta demorada, el color d'un senyal lluminós indica quina de dues possibles respostes s'ha de realitzar).

Tasca d'aparellament associat



4.3 Reconeixement de cares

Les neurones localitzades prop de la fissura temporal superior s'activen davant la visió de cares (reconeixement de cares). Les neurones inferotemporals podrien codificar el record de les cares. En mones s'ha demostrat que algunes cèl·lules inferotemporals responen més a algunes cares que no a d'altres.

Regions de l'hemisferi dret implicades:

1. Circumvolució lingual i fusiforme: Operacions perceptuals implicades en la representació i l'anàlisi de les configuracions facials.
2. Circumvolució parahipocàmpica: Reactivació de les informacions amb caràcter emocional conservades en la memòria sobre la cara.
3. Escorça temporal anterior: Conservació dels records de naturalesa personal (episòdics).

4.4 Aprenentatge auditiu

Implica canvis en l'escorça d'associació auditiva al lòbul temporal.

Una tasca d'aprenentatge auditiu modifica les característiques de resposta de les neurones de diferents parts del sistema auditiu.

L'acetilcolina (ACh) activa l'escorça cerebral i facilita l'aprenentatge perceptiu. Un estímul significatiu (que motiva a apropar-se o allunyar-se) facilita l'aprenentatge perceptiu (per exemple, s'aprèn més un to associat amb una descàrrega elèctrica a les potes).

Després de l'aparellament to (9 Hz) + descàrrega elèctrica, hi ha una modificació del patró de resposta de les neurones. Neurones que abans de l'entrenament responien més a un to de 9.5 Hz passen a respondre més al to de 9 Hz. Aquest canvi en l'activitat de les neurones de l'escorça auditiva primària és durador (es manté 8 setmanes més tard).

Com es produeix aquest fenomen? Mentre que l'aferència des del nucli geniculat medial del tàlem porta a l'escorça auditiva la informació sobre el to de 9 Hz, la descàrrega elèctrica arriba al nucli central de l'amígdala i aquest estimula l'alliberament d'ACh des del nucli basal a l'escorça auditiva. L'aferència colinèrgica indica a les cèl·lules que han de prestar més atenció a l'aferència que estan rebent des del tàlem. L'alliberament d'ACh a l'escorça auditiva primària és l'esdeveniment que indueix canvis sinàptics a l'escorça auditiva (les neurones es tornen més sensibles als estímuls que estan rebent).

De manera semblant, si un to s'associa amb l'estimulació elèctrica del nucli basal (que produeix l'alliberament d'ACh), les neurones es tornen més sensibles al to. Aquest efecte es bloca per l'atropina (blocador dels receptors ACh). Igualment, si es presenta un to i simultàniament es despolaritza la neurona de l'escorça auditiva, les neurones es tornen més sensibles al to (similar a la potenciació a llarg termini que s'explicarà posteriorment).

Tema 5. L'aprenentatge estímul-resposta

5.1 Introducció

L'aprenentatge estímul-resposta és un tipus d'aprenentatge associatiu. Consisteix en la capacitat d'aprendre a realitzar un tipus específic de conducta enfront d'un estímul determinat.

Implica l'establiment de connexions entre els circuits involucrats en la percepció i els involucrats en el moviment.

La resposta que l'animal ha d'executar pot ser automàtica (p.ex. reflex de salivació) o una seqüència de moviments apresos anteriorment (p.ex. estrènyer una palanca).

5.2 El condicionament clàssic

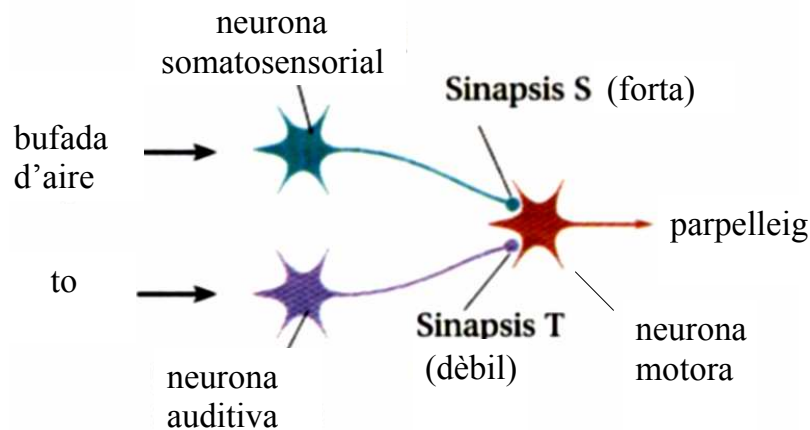
En el condicionament clàssic, l'associació entre dos estímuls es produeix de tal manera que un estímul no significatiu adquireix les propietats d'un de significatiu. L'estímul incondicionat (EI) és un estímul rellevant per al subjecte que provoca una resposta denominada resposta incondicionada (RI). L'estímul condicionat (EC) inicialment és un estímul neutre que no provoca cap resposta en l'animal. Durant el curs del condicionament es produeix una sèrie d'associacions entre l'EI i l'EC, de manera que finalment l'EC és capaç de provocar una resposta semblant a la RI, que s'anomena resposta condicionada (RC). Generalment, en el condicionament clàssic s'utilitzen respostes automàtiques, típiques de l'espècie. Una vegada adquirit el condicionament, aquest pot ser sotmès a un procés d'extinció (absència d'associació entre EI i EC) fins que l'aprenentatge s'oblidi (en realitat, l'extinció és un nou aprenentatge).

Hi ha diferents paradigmes que utilitzen un condicionament clàssic: reflex de retirada del mant en *Aplysia*, reflex de parpelleig del conill, resposta emocional condicionada en rosegadors, condicionament d'aversion gustativa, etc.

En el **condicionament de la membrana nictitant** s'avalua la resposta de parpelleig condicionada a un to en el conill. Implica una resposta automàtica, típica de l'espècie. L'EI és una bufada d'aire. La RI a l'EI és el parpelleig. L'EC és un so. Després d'una sèrie d'aparellaments EC + EI, l'EC provoca la RC (parpelleig).

Com es produeix? Gràcies al principi de Hebb (1949): "Si una sinapsi s'activa repetidament al mateix temps que la neurona postsinàptica emet potencials d'acció, tindran lloc una sèrie de canvis en l'estructura o en la neuroquímica de la sinapsi responsables que aquesta sinapsi siga reforçada".

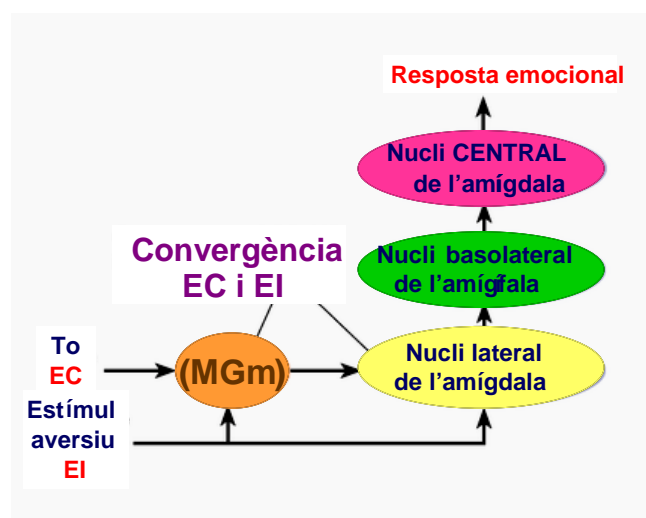
La neurona del sistema motor emet potencials d'acció (deguts a la sinapsi excitadora forta amb la neurona somatosensorial, sinapsi S) i reforça totes les sinapsis actives en aquell moment (com la sinapsi T, amb la neurona auditiva). Després de diferents aparellaments i increments en la força sinàptica, la sinapsi de l'EC serà prou forta per si mateixa per activar la motoneurona.



Com hem vist en el tema 2, la **resposta emocional condicionada** és el conjunt de respostes fisiològiques i conductuals produïdes per un estímul condicionat que ha estat aparellat amb un estímul aversiu. En els estudis amb rosegadors, per provocar la resposta emocional condicionada clàssicament, es fa l'aparellament d'un to amb una descàrrega a les potes. El to passa a ser un EC, que provoca respostes conductuals (immobilitat), autònomes (increment de la pressió arterial) i hormonals (secreció de cortisol). El nucli central de l'amígdala intervé en l'organització de patrons de respostes emocionals provocades per E aversiu. Estimula l'alliberament d'ACh a l'escorça, cosa

que facilita l'establiment de circuits neurals sensibles a l'EC. En subjectes amb la síndrome d'Urbach-Wiethe (que causa lesions bilaterals de l'amígdala) es produeix un deteriorament de la memòria emocional.

Com es produeix la resposta emocional condicionada? L'estímul dolorós activa sinapsis fortes del nucli geniculat medial (NGM) del tàlem i de l'amígdala basolateral i les neurones del nucli central de l'amígdala emeten potencials d'acció que evoquen la resposta emocional (RI). Si l'E dolorós és aparellat amb un to, les sinapsis dèbils del NGM i de l'amígdala es reforcen pel principi de Hebb.



Les lesions del nucli GMm, l'amígdala basolateral i el nucli central alteren la resposta emocional condicionada. Hi ha proves de canvis sinàptics al nucli GMm i a l'amígdala basolateral en rosegadors que han après la resposta emocional condicionada.

També hi ha neurones del nucli GMm que augmenten la seua reactivitat a l'EC auditiu després de ser aparellat amb un EI (Weinberger i cols., 1982).

Finalment, s'han vist canvis en l'amígdala lateral: les neurones reaccionen més en resposta a un to després d'haver estat aparellat amb la descàrrega elèctrica (Quirk, Repa i LeDoux, 1995).

Les connexions del NGMm i de l'amígdala basolateral poden mostrar PLT. La plasticitat sinàptica controlada per l'activació de receptors NMDA pot tenir un paper en l'adquisició (PLT) i l'extinció (DLT) de la resposta emocional condicionada. Els experiments amb AP-5 (un antagonista dels receptors NMDA) demostren que el

bloqueig dels receptors NMDA impedeix l'adquisició de la resposta emocional condicionada.

El **condicionament interoceptiu o aversió** gustativa és un tipus especial de condicionament clàssic en el qual es desenvolupa una aversió o rebuig per un sabor associat a un malestar gastrointestinal. Es pot induir amb una única experiència i només afecta a estímuls de naturalesa química. Aprenentatge interoceptiu o toxofòbia.

Experimentalment, l'animal rep el menjar (un nou sabor) associat amb una infusió (o injecció) de clorur de liti (que indueix malestar). Això provoca que en el futur l'animal rebutge aquest menjar.

En aquest tipus de condicionament destaquen les característiques següents:

- N'hi ha prou amb una única experiència o assaig per establir aquest condicionament.
- Presenta una forta determinació biològica: només els estímuls de naturalesa química semblen ser associables al malestar (protegeix de la ingestió de verí o de menjar en mal estat).
- No cal que la ingestió del menjar i el malestar conseqüent se segueixen immediatament en el temps.
- La lesió del nucli parabraquial (on conflueix la informació gastrointestinal i gustativa) o de l'àrea postrema impedeix aquest condicionament.

5.3 El condicionament instrumental

El condicionament instrumental generalment utilitza respostes o conductes apreses.

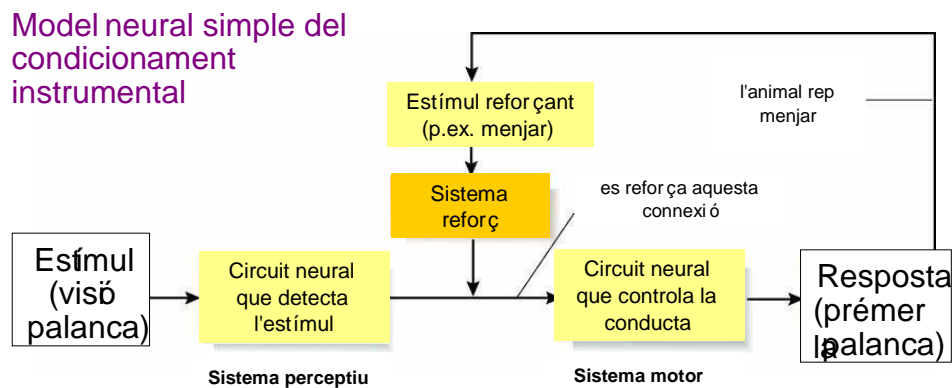
Consisteix en l'associació entre una resposta i les seues conseqüències. Permet que la conducta de l'animal s'adapte a l'entorn, en funció de les conseqüències d'aquesta:

- Conseqüències favorables (E reforçants o reforçadors): incrementen la freqüència de la conducta.
- Conseqüències desfavorables (E punitius o càstigs): disminueixen la freqüència de la conducta.

És el medi mitjançant el qual es trau profit de l'experiència.

S'utilitza la denominada caixa de Skinner. L'animal ha de prémer una palanca per aconseguir menjar o qualsevol altre reforçador. La conseqüència positiva que suposa la presència del reforçador incrementa la probabilitat d'emetre la resposta de prémer la palanca. La visió de la palanca és l'estímul que provoca la resposta.

El reforç causa canvis en el SN que incrementen la probabilitat que un determinat estímul provoqui una determinada resposta. El reforç estableix connexions entre els circuits neurals involucrats en la percepció (visió de la palanca) i els circuits involucrats en el moviment (prémer la palanca). S'inicia en diferents regions de l'escorça d'associació sensorial (percepció) i acaba en l'escorça d'associació motora del lòbul frontal (moviment).



Copyright © 2004 Allyn and Bacon

Vies principals entre l'escorça d'associació sensorial i l'escorça d'associació motora (involucrades en el condicionament instrumental):

1. Connexions transcorticals directes: Involucrades en la MCT, l'adquisició de memòries episòdiques (memòria perceptiva de seqüències d'esdeveniments) i l'adquisició de conductes complexes que comporten deliberació, instrucció, seguir unes regles o observació (aprendre a conduir). A mesura que les conductes apreses es tornen automàtiques, són transferides als ganglis basals.

2. Connexions a través dels ganglis basals i el tàlem: Els ganglis basals (n. caudat i putamen) reben informació sensorial (des de la neocorça) i dels moviments planificats o en curs (des dels lòbuls frontals). Les eferències es dirigeixen al globus pàl·lid i d'allí al tàlem i a l'escorça frontal: àrees premotora i motora suplementària (plans per al moviment) i a l'escorça motora primària (execució del moviment). Les lesions dels ganglis basals alteren el condicionament instrumental. La lesió de l'àrea motora suplementària altera les respostes o seqüència de respostes autoiniciades (p.ex. alçar el braç per aconseguir menjar, prémer una palanca cap a dins i després girar-la a l'esquerra). A més, quan les mones o els humans executen una sèrie de respostes memoritzades s'activa més de la meitat de les neurones de l'àrea motora suplementària.

Un altre paradigma d'aprenentatge que implica un condicionament instrumental és l'autoestimulació elèctrica intracranial (AEIC) d'Olds i Milner (1954). Aquests investigadors estaven estudiant com l'estimulació elèctrica de la formació reticular podia incrementar l'activació cerebral (*arousal*) i l'aprenentatge. Després de sentir una conferència de Miller sobre els efectes aversius de l'estimulació cerebral, es van dedicar a avaluar si el tipus d'estimulació elèctrica que administraven als seus animals podia ser aversiva. Amb aquest objectiu, van donar l'estimulació de la formació reticular sempre en un cantó de la gàbia i després observaven el comportament de l'animal. Van comprovar com aquest preferia el cantó on havia rebut l'estimulació elèctrica (probablement els elèctrodes estaven col·locats en l'hipotàlem). Després van implantar elèctrodes a diferents àrees i van permetre que l'animal s'administrara ell mateix l'estimulació prement una palanca (autoestimulació elèctrica). Els animals presentaven una alta taxa de resposta (700 R/hora o milers R/hora).

Característiques de l'AEIC:

- Ràpida adquisició
- Potent
- Taxes de resposta molt altes
- L'interval de temps entre que l'animal realitza la conducta i rep el reforç és molt breu
- Pot no iniciar-se si l'experimentador no administra el primer reforç a l'inici de les sessions

- Resulta difícil transferir les seues propietats reforçants
- La seua extinció és molt ràpida

Gràcies a aquesta tècnica es van determinar els circuits neurals del reforç, coneguts actualment com a sistema cerebral de reforç. La conducta d'un animal pot ser reforçada per l'estimulació elèctrica de diferents estructures:

- bulb olfactori
- nuclis talàmics
- escorça prefrontal
- formació reticular
- nucli Accumbens (NAcc)
- amígdala
- nucli caudat
- àrea tegmental ventral (ATV)
- putamen
- substància negra
- locus ceruli

La localització més rellevant del sistema cerebral de reforç és el fascicle prosencefàlic medial: llargs àxons ascendents i descendents (NA, 5HT, DA) que es projecten al llarg de l'eix rostrocaudal des del mesencèfal fins al prosencèfal basal (travessant l'hipotàlem lateral) i àxons curts que connecten regions adjacents.

El neurotransmissor més relacionat amb el sistema cerebral de reforç és la dopamina (DA). Les conseqüències favorables d'una conducta activen els mecanismes cerebrals del reforç, i això facilita l'establiment de canvis sinàptics (en el NAcc o en els sistemes motors). El reforç es produeix quan alguns circuits detecten un estímul reforçant i activen les neurones DA de l'ATV. La DA enforteix la connexió entre l'estímul discriminatiu i la resposta instrumental.

Les neurones DA de l'ATV responen a estímuls apetitius primaris i a reforçadors condicionats. D'altra banda, s'ha demostrat que la DA ocasiona un augment de la taxa de respostes de les neurones si s'administra quan aquestes estan descarregant.

Les principals vies DA són:

1. Sistema mesolímbic: des del mesencèfal (ATV) fins al sistema límbic (NAcc., amígdala, septa, nucli del llit de l'estria terminal, hipocamp, etc.)
2. Sistema mesocortical: des del mesencèfal (ATV) fins a l'escorça prefrontal, l'escorça límbica, l'hipocamp (en humans també als lòbuls frontals i l'escorça d'associació).
3. Sistema nigroestriat: des del mesencèfal (substància negra) fins a l'estriat dorsal (ganglis basals).

Moltes evidències indiquen el paper de la DA en el reforç. La via mesolímbica (NAcc) és responsable dels efectes reforçants de l'AEIC, de les drogues i dels estímuls naturals. Per contra, el bloqueig dels receptors DA interfereix amb el reforç. Els tractaments que estimulen els receptors DA en el NAcc tenen efectes reforçants (ex. els animals premen una palanca per aconseguir injeccions de DA o amfetamina en el NAcc). L'AEIC, els reforçadors naturals i les drogues incrementen l'alliberament de DA en NAcc (microdiàlisi).

Funcions del sistema de reforç:

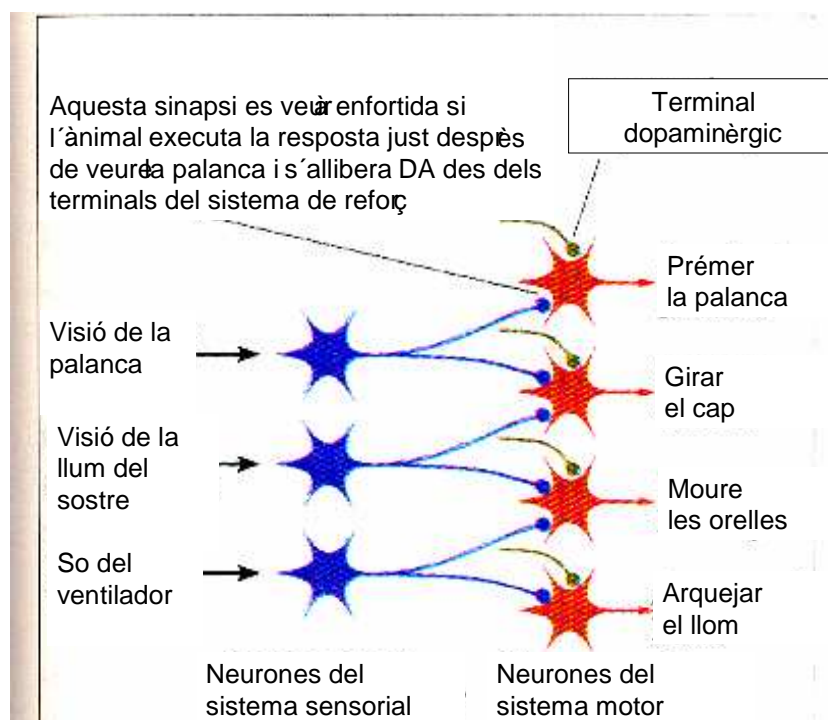
L'AEIC és reforçant perquè activa els mateixos sistemes que són estimulats pels reforçadors naturals. Un sistema de reforç ha de realitzar dues funcions:

1) Detectar la presència d'un estímul reforçant. Quins circuits neurals són els responsables de detectar la presència dels E reforçants i d'activar les neurones DA de l'ATV? L'ATV rep aferències de l'amígdala (relacionada amb el reforç condicionat; la seua lesió redueix el valor reforçant dels estímuls aparellats amb reforçadors naturals), de l'hipotàlem lateral i de l'escorça prefrontal (que connecta amb l'ATV mitjançant el neurotransmissor excitador glutamat i potser activa els mecanismes de reforç quan l'estratègia acostia als objectius).

2) Enfortir les connexions entre les neurones que detecten els estímuls discriminatòris i les neurones que produeixen respostes instrumentals. El condicionament instrumental

implica l'enfortiment de sinapsis localitzades en neurones que han estat activades moments abans. Per exemple, en el cas d'una rata famolenca que aprèn a prémer una palanca per obtenir menjar, hi ha unes connexions enfortides entre neurones del sistema visual (que detecten la presència de la palanca) i neurones que controlen els moviments musculars. L'estímul reforçant (menjar) activa els mecanismes del reforç (alliberació de DA) els quals enforteixen les sinapsis entre els botons terminals que acaben d'estar actius i les motoneurones que acaben de respondre.

Per tant, la dopamina té un paper en la plasticitat sinàptica associada amb el reforç. Com es produeix aquest aprenentatge instrumental? L'estímul discriminatiu (palanca) activa una sinapsi dèbil. La circumstància que du a realitzar la resposta, activa una sinapsi forta en activar la neurona. Si la resposta va seguida d'un estímul reforçant, el mecanisme de reforç activa la secreció de DA on es donen els canvis sinàptics. Les sinapsis dèbils només s'enforteixen en la seua presència.



Els canvis sinàptics es localitzen en:

- El NAcc: el bloqueig de la transmissió DA dificulta l'expressió de les conductes reforçades per estímuls naturals, mentre que l'alliberament de DA activa les respostes reforçades), i
- Els sistemes motors: el NAcc envia axons a diferents àrees motores com el pàl·lid, ganglis basals, nucli pedunculopòntic, nucli dorsomedial del tàlem, escorça prefrontal, àrea motora suplementària i escorça premotora. Les lesions dels ganglis basals alteren la conducta apresada mitjançant condicionament instrumental, especialment respostes automàtiques. També és especialment important l'escorça prefrontal, ja que en aquesta estructura el reforç incrementa els nivells de DA, l'estimulació elèctrica produeix CPL i les rates s'autoadministren agonistes DA.

5.4 Aprenentatge motor

És una forma especial d'aprenentatge estimul-resposta, atès que aquest aprenentatge no pot tenir lloc sense la guia de l'entorn.

En animals superiors la major part de la conducta motora (caminar, menjar, conduir, nadar, escriure, parlar) s'aprèn i es perfecciona amb la pràctica. Inicialment, els moviments són voluntaris, conscients i maldestres, però amb la pràctica es tornen automàtics, inconscients i precisos.

L'aprenentatge motor implica canvis en els sistemes motors:

- 1) Escorça cerebral: accions voluntàries complexes. La seua lesió provoca la pèrdua de la capacitat per realitzar moviments voluntaris intencionals, però no de realitzar moviments automàtics.
- 2) Estructures subcorticals, cerebel, troncoencèfal i medul·la: accions automàtiques. Els estudis de neuroimatge (PET) han demostrat que amb la pràctica l'activitat subcortical (cerebel i nuclis estriats) augmenta i l'activitat cortical disminueix. En una conducta motora simple, com el reflex palpebral, es pot observar la importància del cerebel, que és necessari per al condicionament clàssic de respostes motores. Les activitats neurals subjacents als EC i EI convergeixen en l'escorça del cerebel i en l'interposit. La RC es produeix mitjançant connexions entre l'interposit, el nucli roig i els nuclis motors que

controlen el tancament de la parpella. Els canvis neurals que produeix el condicionament poden tenir lloc en les neurones del troncoencèfal involucrades en els circuits que produeixen la resposta palpebral.

3) Escorça prefrontal: temporalitat dels moviments. La seua lesió altera la planificació de l'acció i la iniciació espontània de noves seqüències de parla o conducta motora.

5.5 Els ganglis basals i la memòria implícita

Els ganglis basals tenen un paper en l'aprenentatge automàtic i en la memòria implícita. Com hem comentat anteriorment, a mesura que les conductes apreses es tornen automàtiques, són transferides als ganglis basals. Quan realitzem una conducta complexa, els ganglis basals reben informació dels estímuls presents i de les respostes que fem (són observadors passius), però després de la repetició els ganglis basals s'encarreguen de tot.

La malaltia de Parkinson és una malaltia degenerativa, caracteritzada per rigidesa muscular, tremolors i pèrdua d'habilitat motora, deguda a la degeneració de la substància negra, cosa que provoca una reducció en els nivells de DA als ganglis basals. En aquesta malaltia es produeix una errada de les memòries automàtiques (p.ex. problemes per alçar-se de la cadira) i dificultats en l'aprenentatge de respostes automàtiques (p.ex. tasca de discriminació visual).

En la malaltia de Huntington, la disfunció dels ganglis basals està provocada per una alteració genètica (cromosoma 4). S'observen trastorns de memòria oposats als que s'observen en els amnèsics globals (fracàs de la lectura en espill i èxit en un test de reconeixement verbal).

La lesió en mones dels ganglis basals produeix dificultats en una tasca d'associar un objecte amb un dolç. Els ganglis basals són un estadi entre les regions corticals sensorials i les regions frontals premotores. Quan l'animal efectua una resposta correcta, la xarxa de neurones activa en els ganglis basals quedaria reforçada (per la dopamina de la substància negra), augmentant la probabilitat de produir aquesta resposta. Per tant, els

ganglis basals són unes estructures clau per a la formació d'hàbits, és a dir, de les unions rígides entre un estímul i una resposta.

Tema 6. L'aprenentatge relacional i la memòria declarativa

6.1 Introducció

És una forma més complexa d'aprenentatge, que consisteix en la capacitat de recordar les relacions entre estímuls individuals:

- Reconèixer objectes mitjançant més d'una modalitat sensorial.
- Reconèixer la localització d'objectes de l'entorn.
- Recordar la seqüència en què s'han produït els esdeveniments.
- Establir i evocar records referents a episodis.

6.2 Amnèsia anterògrada

Sembla una incapacitat d'aprendre noves informacions. Tanmateix, les capacitats bàsiques d'aprenentatge perceptiu, aprenentatge estímulo-resposta i aprenentatge motor, estan intactes. No així la capacitat d'aprenentatge relacional.

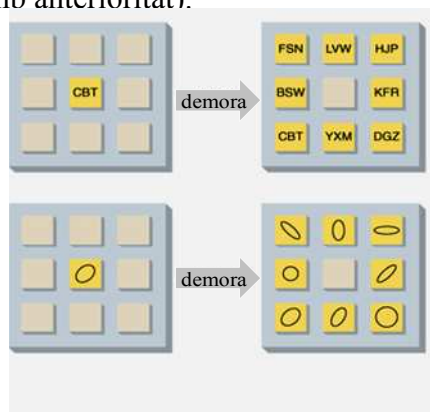
El subjecte pot recordar esdeveniments anteriors a la lesió cerebral, però no pot retenir informació declarativa o esdeveniments posteriors a la lesió. Per tant, es pot definir l'amnèsia anterògrada com la pèrdua de la capacitat per establir noves memòries declaratives (memòries verbals i de percepcions relacionades o episodis). També hi ha una incapacitat per aprendre relacions entre estímuls, inclosos el temps, el lloc i l'ordre d'ocurrència.

El cas del pacient H.M. és l'exemple d'amnèsia anterògrada més conegut. Aquest subjecte va patir una extirpació bilateral del lòbul temporal medial, inclosa la formació hipocampal, per tractar l'epilèpsia que patia. Després de l'operació, es va observar que la seua capacitat intel·lectual i memòria verbal immediata eren normals. Per contra, patia amnèsia anterògrada i amnèsia retrògrada d'alguns anys abans. No havia canviat la seua personalitat i era conscient del trastorn.

Brenda Milner i els seus col·laboradors van estudiar el pacient H.M. durant molts anys. Els experiments realitzats amb H.M. van permetre la distinció entre els dos tipus de memòria que coneixem actualment:

- implícita (no declarativa)
- explícita (declarativa)

En aquests estudis es va observar que H.M. tenia intactes les capacitats d'aprenentatge perceptiu, estímulo-resposta i motor (això s'ha observat també posteriorment amb uns altres amnèsics). Podia realitzar correctament la tasca del dibuix incomplet, la tasca dels punts units amb línies rectes i el reconeixement de cares i melodies. També era capaç d'experimentar l'efecte de *priming* o preparació, pel qual, quan la persona percep un estímulo, li és més fàcil tornar a percebre aquest estímulo en el futur. H.M. també podia aprendre la resposta de parpelleig condicionada i qualsevol condicionament instrumental (p. ex. discriminació visual) i era capaç d'aprendre tasques motores com dibuixar una figura vista en un espill o la tasca del rotor de persecució. Per exemple, utilitzant estímuls verbals es pot avaluar la memòria implícita i l'explícita. El subjecte ha d'estudiar una llista de paraules i després ha de recordar-les de manera espontània (test de memòria explícita, implica l'activació de l'hipocamp i l'escorça prefrontal) o ha de completar la paraula a partir de la primera síl·laba, dient la primera paraula que li ve al cap (test de memòria implícita, implica l'activació de l'escorça d'associació visual). Els amnèsics com H.M. presenten un 50% menys de memòria (recordar) que els subjectes normals, però poden completar el mateix nombre de paraules. D'altra banda, utilitzant tasques verbals i no verbals d'aparellament associat amb la mostra (els subjectes veuen un estímulo i després han de reconèixer-lo entre una sèrie d'estímuls semblants) es demostra que els subjectes amnèsics com H.M. no poden recordar la informació verbal o no verbal presentada amb anterioritat quan hi ha un interval de demora entre la presentació de l'estímulo de mostra i l'elecció de l'estímulo correcte (la mateixa cosa que hem vist amb anterioritat).



Milner i cols. van arribar a les conclusions següents:

- 1) L'hipocamp no és el lloc on s'emmagatzema la MLT, ni és necessari per evocar records a llarg termini.
- 2) L'hipocamp no és el lloc on s'emmagatzema la memòria immediata (MCT).
- 3) L'hipocamp participa en la conversió de la MCT en MLT (consolidació).

La MCT es retè gràcies a l'activitat neural i la MLT consisteix en canvis bioquímics o estructurals relativament permanents de les neurones.

La lesió o l'extirpació bilateral del lòbul temporal medial (en psicòtics, en H.M.) produeix amnèsia anterògrada, però només si s'ha extirpat l'hipocamp. Actualment es realitza una lobectomia temporal unilateral i s'administra el test de Wada. Els experiments realitzats en H.M. i altres pacients amb amnèsia anterògrada demostren que la lesió de l'hipocamp o de les seues aferències o eferències (formació hipocampal) produeix amnèsia anterògrada.

Durant l'experiència original, la formació hipocampal relaciona una sèrie de percepcions de manera que els seus records també estan lligats. En els pacients amb amnèsia anterògrada es poden formar memòries perceptives, però aquestes estan aïllades. Per tant, la formació hipocampal ens permet aprendre relacions entre estímuls que eren presents al mateix temps (context) i els esdeveniments en si mateixos.

ESTRUCTURES de la formació hipocampal:

- La circumvolució dentada.
- Els camps CA 1, 2, 3 i 4 de l'hipocamp.
- El subicle.
- L'escorça entorínica, perirínica i de l'hipocamp.

AFERÈNCIES:

1) L'amígdala, l'escorça límbica i l'escorça associativa envia la informació (directament o mitjançant l'escorça perirínica i l'escorça de l'hipocamp) fins a l'escorça entorínica.

La informació va de l'escorça entorínica fins a la circumvolució dentada, CA3 I CA1.

2) Les regions subcorticals, com l'àrea tegmental ventral (dopamina), el locus ceruli (noradrenalina), el rafe (serotonina) i el septe medial (acetilcolina), envien informació mitjançant el fòrnix.

EFERÈNCIES:

S'originen en CA1 i subicle, i ixen per:

1) L'escorça entorínica, perirínica i de l'hipocamp fins a l'escorça d'associació.

2) El fòrnix fins al cossos mamil·lars, posteriorment al tàlem i finalment a l'escorça cingular.

Hi ha diferents casos d'humans amb lesions cerebrals que proven que les lesions hipocampals causen amnèsia anterògrada:

- Milner i cols. (1968), pacient H.M.

- Zola-Morgan i cols. (1986), pacient R.B. Aquest va patir una parada cardíaca que li va provocar anòxia i lesió cerebral (degudes a l'excés de glutamat). El seu símptoma principal era una amnèsia anterògrada permanent. L'anàlisi histològic del cervell *post mortem* va demostrar una degeneració neuronal del camp CA1 de l'hipocamp.

- Rempel-Clower i cols. (1996). Van estudiar tres pacients amb amnèsia anterògrada. Si la lesió es limitava al camp CA1, el pacient no mostrava a més amnèsia retrògrada, però si la lesió afectava altres regions de l'hipocamp, el pacient mostrava amnèsia retrògrada d'uns 15 anys.

A més de la formació hipocampal, hi ha unes altres estructures que poden estar implicades en l'amnèsia anterògrada, com ara el fòrnix, l'amígdala i l'escorça límbica.

Les lesions restringides al fòrnix o als cossos mamil·lars poden produir amnèsia anterògrada sense amnèsia retrògrada.

Els estudis de neuroimatge amb humans sans han demostrat que una tasca de la memòria (record lliure) activa la formació hipocampal, i que aquesta activació correlaciona positivament amb el grau de record. Això també demostra la implicació de la formació hipocampal en la memòria declarativa.

6.3 Amnèsia retrògrada

És la incapacitat per recordar esdeveniments ocorreguts amb anterioritat a una lesió cerebral. L'amnèsia retrògrada és com un puzzle, en el sentit que no es perden completament tots els records, sinó que es poden recordar algunes coses o esdeveniments i d'altres no. A més, els pacients són incapaços de recordar fets passats alguns anys abans de la lesió, però sí que poden recordar el passat més remot (aquest fenomen es denomina gradient temporal). Això indica que l'hipocamp és necessari per recordar memòries declaratives relativament joves, però no per evocar-ne de més antigues.

Una de les síndromes que cursa amb amnèsia retrògrada és la síndrome de Korsakoff, descrita per primera vegada el 1889. En aquesta es dona un deteriorament amnèsic caracteritzat per amnèsia anterògrada greu i amnèsia retrògrada. La causa és la deficiència de vitamina B1 (tiamina) provocada per l'alcoholisme crònic. A més de l'amnèsia, els pacients també presenten una afectació motora, cognitiva i de l'estat d'ànim, així com desorientació temporal i espacial, canvi de personalitat, augment d'impulsivitat, agressivitat, conducta antisocial i desinhibició, nistagme (moviment involuntari ràpid del globus ocular) i atàxia (falta de coordinació muscular). No hi ha consciència del dèficit i el subjecte presenta confabulació o descripció d'esdeveniments ficticis que poden ser totalment imaginaris o contenir alguns fets reals (les confabulacions s'han relacionat amb una interrupció del funcionament de l'escorça prefrontal). L'examen *post mortem* dels pacients demostra una degeneració dels cossos mamil·lars i del nucli dorsomedial del tàlem (recordem que la informació ix de la formació hipocampal pel subicle i, a través del fòrnix, arriba als cossos mamil·lars i posteriorment al tàlem).

La teràpia electroconvulsiva (TEC, Cerletti, 1930) causa amnèsia retrògrada: els pacients no recorden els esdeveniments passats poc abans de la convulsió. Probablement les convulsions interrompen les memòries a curt termini en curs (activitat neural), impedit-ne la consolidació en memòries a llarg termini (canvis sinàptics).

Atès que la TEC produeix amnèsia retrògrada, una forma de provocar amnèsia retrògrada experimentalment és utilitzant un xoc electroconvulsiu. Aquests experiments en què es produeixen convulsions experimentals permeten estudiar el procés de consolidació en animals. Utilitzant una tasca de memòria denominada evitació passiva, s'ha observat que l'administració d'una convulsió segons després de l'experiència d'aprenentatge (menys de 5 segons) n'interromp la consolidació.

6.4 Aprenentatge relacional en animals

Per avaluar la memòria declarativa en animals es fan servir diferents tasques, com el laberint radial, el laberint d'aigua o de Morris, la tasca d'aparellament o no aparellament amb la mostra demorat, etc.

En el laberint d'aigua els animals han de localitzar (utilitzant les claus ambientals de la habitació on hi ha el laberint) una plataforma submergida que es troba sempre en la mateixa posició. D'aquesta manera eviten nadar (reforçament negatiu). Es considera que l'animal ha après quan nada directament fins a la plataforma. Aquest laberint valora memòria espacial o mapa cognitiu (memòria de referència). L'execució en aquest laberint és alterada per lesions de l'hipocamp, fimbria/fòrnix i escorça entorínica, però no per lesions corticals. A més, s'ha demostrat la implicació dels receptors NMDA en l'adquisició d'aquest aprenentatge. Els animals amb una mutació amb més receptors NMDA poden aprendre més ràpidament, mentre que els animals amb una mutació sense receptors NMDA ho fan més lentament.

En el cas del laberint radial (generalment amb 8 braços reforçats amb menjar), els animals han de recordar a quins braços del laberint han entrat i a quins no en cada assaig. Es considera que l'animal ha après el laberint quan entra només una vegada a cada braç. Aquest laberint valora memòria de treball (ja que l'animal ha de recordar els

llocs visitats en cada assaig). L'execució en aquest laberint és alterada per lesions de l'hipocamp, fimbria/fòrnix i escorça entorínica.

6.5 Formació hipocampal i memòria explícita

A més d'allò que s'ha descrit prèviament per a humans amb lesions de la formació hipocampal, en humans normals també s'ha demostrat el paper de la formació hipocampal en la memòria explícita, gracies als estudis de neuroimatge. Quan els subjectes estan fent una tasca que implica memòria espacial, s'activa l'hipocamp.

O'Keefe i Dostrovski van registrar l'activitat de neurones de l'hipocamp mentre una rata realitzava un laberint i van observar que moltes neurones responien selectivament quan la rata es trobava en una localització o lloc determinat de l'entorn (camp de lloc de la neurona). Aquestes neurones s'anomenen cèl·lules de lloc. Les cèl·lules de lloc estan guiades per aferències sensorials (estímuls visuals de l'entorn i estímuls propioceptius). Això va demostrar que, quan els animals es troben en entorns nous, n'aprenen l'estructura i n'estableixen mapes a l'hipocamp.

6.6 Memòria de treball

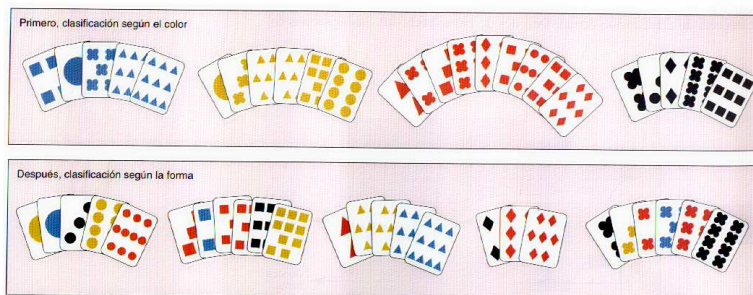
L'estructura bàsica per a la memòria de treball és l'escorça prefrontal. Algunes funcions d'aquesta àrea són: consciència de si mateix, planificacions complexes, resolució de problemes, etc.

Està interconnectada amb el lòbul temporal i les estructures diencefàliques relacionades amb la memòria.

La lesió de l'escorça prefrontal en mones afecta la tasca de resposta demorada, i l'execució és pitjor a mesura que s'incrementa l'interval de demora.

El cas de Phineas Gage (descriu en el tema 1), que va patir una lesió greu al lòbul frontal i presentava dificultats per planificar i organitzar les conductes, va demostrar també les funcions d'aquesta àrea.

La lesió de l'escorça prefrontal també produeix alteracions en la tasca de classificació de cartes de Wisconsin i en laberints.



6.7 Memòria emocional

Com hem vist en el tema primer, l'amígdala és l'estructura bàsica per als records emocionals. El cas de la pacient de Claperède (una dona amb amnèsia per dany cerebral que no recordava el seu metge, però que no volia donar-li la mà perquè un dia la va punxar) il·lustra la diferència entre memòria emocional (implícita, no declarativa) i memòria d'una emoció (explícita, declarativa). Igualment, hem de distingir entre records emocionals i records de les emocions. Un record emocional és una memòria implícita que depèn de l'amígdala (activació emocional sense record conscient), molt resistent a l'extinció. L'exemple més comú de memòria emocional són les fòbies. Per contra, el record d'una emoció és el record declaratiu d'una experiència emocional, però que no té conseqüències emocionals (o són més dèbils que no en el cas del record emocional). Per exemple, quan recordem el dia del nostre casament. En persones sense lesió cerebral els dos tipus de records s'uneixen en la memòria de treball per produir l'experiència conscient.

L'amígdala es desenvolupa abans que l'hipocamp (que requereix un llarg temps de maduració) i aquest es el motiu del fet que no recordem coses ocorregudes durant els tres primers anys de vida (amnèsia infantil).

Atès que el sistema que forma els records inconscients dels esdeveniments traumàtics (amígdala i connexions) madura abans que no l'hipocamp, és raonable que el subjecte no pugui accedir al record original que va formar una fòbia.

Tema 7 Mecanismes sinàptics de l'aprenentatge i la memòria

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

En una sèrie d'experiments realitzats en la dècada del 1950, Rosenzweig va demostrar que els animals criats en un ambient enriquit (en comparació amb els que havien estat criats en un ambient empobrit) presentaven una escorça cerebral més gruixuda, millor irrigació capil·lar, més cèl·lules glials, més proteïnes, més AChE (més terminals colinèrgics), arbres dendrítics més grans i complexos, un increment en la mida de les sinapsis i un increment de les sinapsis per neurona. Aquests experiments van demostrar que l'aprenentatge produeix canvis en el sistema nerviós.

7.2 Definició de plasticitat sinàptica

La plasticitat sinàptica és la "capacitat del sistema nerviós per canviar en resposta a pressions ambientals, lesions o modificacions en l'estat intern de l'organisme" (Nieto-Sampedro, 1988).

En general, es considera que la plasticitat sinàptica consisteix en una sèrie de canvis en l'estructura o la bioquímica de les sinapsis, que alteren els seus efectes sobre les neurones postsinàptiques.

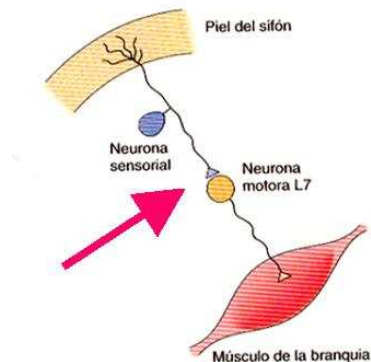
7.3 Aprenentatge en un sistema nerviós simple

Els experiments realitzats per Kandel en *Aplysia* van posar de manifest les bases moleculars de l'aprenentatge i la memòria.

S'estudia la resposta de retirada de la brànquia en diferents tipus d'aprenentatge: no associatiu (habitució i sensibilització) i associatiu (condicionament clàssic).

Recordem que l'habitució consisteix a aprendre a fer cas omís d'un estímul sense significat (sense conseqüències per al subjecte). Si es mulla el sífo de l'*Aplysia* aquesta

respon i la brànquia es retrau. Després de l'administració repetida d'aigua, es produeix una habituació. L'habitució té lloc en la sinapsi que connecta l'aferència sensorial amb la neurona motora. N'hi ha prou amb l'estimulació elèctrica repetitiva de la [FALTA TEXT] per disminuir progressivament el potencial postsinàptic excitador (PPSE).

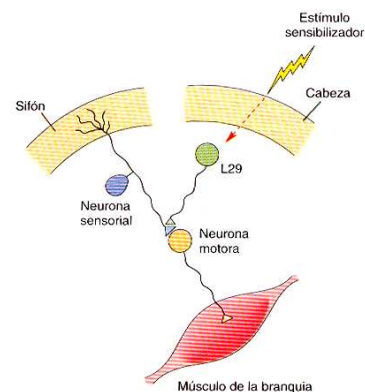


Es tracta, per tant, d'una modificació presinàptica: menor entrada de Ca^{++} i disminució de neurotransmissor alliberat.

Al contrari que l'habitució, la sensibilització és la intensificació de la resposta per un estímul sensorial intens. Per estudiar les bases moleculars d'aquest aprenentatge s'utilitza el procediment següent. S'aplica una breu descàrrega elèctrica al cap de l'Aplysia i aquesta retira exageradament la brànquia en resposta a l'estimulació del sífon.

La informació de la descàrrega arriba a una interneurona que fa sinapsi (5-HT) en la terminal axonal de la neurona sensorial. La serotonina produeix una cascada molecular que sensibilitza la terminal de l'axó sensorial, cosa que permet major quantitat de Ca^{2+} per potencial d'acció. La cascada iniciada per la unió de serotonina al receptor consisteix en:

- l'activació de l'enzim adenil-ciclasa
- la producció d'AMPC
- l'activació de la proteïna-cinasa A
- la fosforilació del canal de K^{+}
- el tancament dels canals de K^{+}
- prolongació del potencial d'acció presinàptic
- major entrada de Ca^{++}
- major alliberament de neurotransmissor



Per estudiar les bases moleculars del condicionament clàssic s'utilitza també una descàrrega elèctrica a la cua (EI), que sempre va associada amb l'estimulació del sífó (EC). S'observa una resposta de retirada major que la que s'observa amb el procediment de sensibilització. Això és degut a una modificació de la sinapsi entre la neurona sensorial i la motora i a un increment en l'alliberació de neurotransmissor. A nivell cel·lular, l'EC provoca l'arribada del potencial d'acció a la terminació sensorial i, al mateix temps, l'EI provoca l'alliberament de serotonina per la neurona "L29". A nivell molecular, l'EC provoca l'entrada de Ca^{++} i l'EI l'activació de l'adenil-ciclasa (acoblada a la proteïna G). Davant la presència de Ca^{++} , l'adenil-ciclasa produeix:

- Major quantitat d'AMPc
- Major activació de la proteïna-cinasa A
- Major fosforilació dels canals de K
- Major alliberament de neurotransmissor

L'adenil-ciclasa podria servir com a detector de la coincidència EC-EI. L'aprenentatge es produeix quan un pols presinàptic de Ca^{++} coincideix amb (o precedeix) l'activació de l'adenil-ciclasa associada a la proteïna G, que estimula la producció de gran quantitat d'AMPc. La memòria té lloc quan es fosforilen els canals de K^+ i augmenta l'alliberament de neurotransmissor.

7.4 Potenciació a llarg termini (PLT)

El 1966, Lomo i Bliss van demostrar que l'estimulació elèctrica intensa i repetida de la via perforada (axons que van de l'escorça entorínica a la circumvolució dentada) produeix un increment a llarg termini en la magnitud dels potencials postsinàptics excitadors (potenciació a llarg termini).

S'expressa com un increment en la resposta postsinàptica (mesurada en població de PEP) que roman durant setmanes o fins i tot mesos.

Aquests canvis fisiològics a llarg termini podrien ser responsables de l'aprenentatge.

Procediment per induir PLT:

- 1) Es realitza un pols d'estimulació elèctrica en la via perforant i es fa un registre de PEP en la circumvolució dentada.
- 2) Es realitza una estimulació d'alta freqüència d'aquests axons: 100 polsos en pocs segons.
- 3) Es realitza novament un pols d'estimulació elèctrica i es registren els PEP en la circumvolució dentada.

Si la resposta és major (major quantitat de PEP), s'ha produït PLT.

Hi ha dos tipus diferents de PLT: homosinàptica i heterosinàptica.

La PLT homosinàptica és la que descriu la llei de Hebb (1949). Es a dir, quan una neurona A estimula de manera repetida B, es produeixen uns canvis que incrementen l'eficàcia d'aquesta sinapsi.

La PLT requereix dos esdeveniments:

- Activació de les sinapsis
- Despolarització de la neurona postsinàptica

Hi ha un enfortiment sinàptic quan el neurotransmissor s'uneix als receptors postsinàptics d'una espina dendrítica que ja està despolaritzada. L'ocurrència simultània d'activació sinàptica i espiga dendrítica (despolarització de tota la neurona postsinàptica provocada pel potencial d'acció que emet la neurona mateixa) enforteix la sinapsis activa.

La PLT heterosinàptica o associativa és la que es produeix per associació (en el temps) entre l'activació de dos conjunts de sinapsis. Quan les sinapsis dèbils i fortes de la mateixa neurona s'estimulen alhora, la dèbil s'enforteix.

Si l'activitat de les sinapsis fortes és suficient per desencadenar un potencial d'acció en la neurona, l'espiga dendrítica es conduirà en sentit retrògrad i despolaritzarà la membrana de les espines dendrítiques, preparant així els receptors NMDA de tal manera que qualsevol sinapsi dèbil que estiga activa en aquell moment es veurà enfortida.

La major part de la PLT és dependent del receptor NMDA del glutamat. Aquest receptor controla un canal iònic de calci que, normalment, està bloquejat per un ió de magnesi. Si la membrana es despolaritzada (PEP originat en una sinapsi pròxima) el ió de magnesi es desplaça, i això permet que el glutamat s'unisca al receptor i que hi entre Ca^{2+} (que inicia els canvis responsables de la PLT).

Els fàrmacs que bloquegen els receptors NMDA (per exemple, el AP5) impedeixen l'establiment de la PLT en CA1 i circumvolució dentada, però no afecten la seua expressió (aquesta sembla dependre dels receptors AMPA).

L'entrada de Ca^{2+} en la neurona postsinàptica produeix l'activació de dues vies:

1. Activa proteïnes cinases, com la calmodulina-cinasa II (CaM-KII) o la tirosina-cinasa, i així s'incrementa la quantitat i l'efectivitat dels receptors AMPA (fosforilació).
2. Produeix l'activació de la sintetasa de l'òxid nítric (NOS), amb la qual cosa es produeix i s'allibera aquest missatger retrògrad (òxid nítric) que viatja a la neurona presinàptica, on produeix l'activació de la guanil-ciclasa, que estimula la producció de GMPc i probablement l'alliberació de glutamat.

A més dels canvis bioquímics, l'entrada de Ca^{2+} i l'activació de les proteïnes cinases també produeixen canvis estructurals, com la sinapsi foradada o la formació de noves espines dendrítiques.

Actualment s'ha demostrat PLT en moltes estructures: escorça prefrontal, escorça piriforme i entorínica, escorça motora i visual, tàlem, amígdala, seccions de neocorça humana extirpada, etc.

7.5 Depressió a llarg termini (DLT)

L'estimulació de baixa freqüència de les aferències sinàptiques a una cèl·lula pot reduir la força de les sinapsis (DLT). Generalment, les freqüències superiors a 10 Hz causen PLT i les inferiors a 10 Hz causen DLT. Tots dos efectes són blocats per l'aplicació d'AP5 (un blocador dels receptors NMDA).

La DLT va ser descoberta els anys 80 al cerebel del conill i actualment es coneix al neocòrtex, a l'escorça frontal, a l'hipocamp, a l'estriat, etc.

Abans d'explicar el procediment per induir DLT, repassarem breument l'anatomia de l'escorça cerebel·losa. Aquesta està formada per tres capes de cèl·lules:

1. Capa de cèl·lules de Purkinje (axons gabaèrgics en nuclis cerebel·losos profunds).
2. Capa de cèl·lules granuloses (rep aferències de les fibres molsoses dels nuclis de la protuberància).
3. Capa molecular: on trobem les dendrites de les cèl·lules de Purkinje, que reben una aferència de les fibres grimpadores (oliva inferior: propioceptors musculars), que ocasiona un PEP molt ampli, i axons de les cèl·lules granuloses (fibres paral·leles) que sinapten amb les cèl·lules de Purkinje.

Procediment per induir DLT:

- 1) S'estimulen les fibres paral·leles i es registra la resposta de la cèl·lula de Purkinje.
- 2) S'associa l'estimulació de les fibres paral·leles amb l'estimulació de les fibres grimpadores.
- 3) Després de l'associació, s'identifica una DLT de la resposta de la cèl·lula de Purkinje a l'estimulació d'una fibra paral·lela.

L'estimulació de les fibres paral·leles, alhora que l'estimulació de les fibres grimpadores, produeix una menor resposta postsinàptica en la cèl·lula de Purkinje (DLT).

S'ha demostrat una especificitat de les aferències: la DLT només té lloc en les sinapsis de les fibres paral·leles que estan actives al mateix temps que les fibres grimpadores. Perquè es done DLT, ha d'haver-hi una coincidència entre:

- Activació de la sinapsi fibra paral·lela - cèl·lula de Purkinje.
- Despolarització de la cèl·lula de Purkinje postsinàptica per la fibra grimpadora.

D'acord amb la teoria de Marr-Albus, la DLT pot tenir un important paper en l'aprenentatge motor: l'aferència de les fibres grimpadores condueix senyals d'error i les correccions s'efectuen ajustant l'efectivitat de les aferències de les fibres paral·leles a la cèl·lula de Purkinje.

Pel que fa als mecanismes implicats en la DLT, podem dir com a conclusió que la modificació sinàptica és postsinàptica: la DLT és conseqüència d'una disminució de l'efectivitat del receptor AMPA del glutamat (dessensibilització).

En primer lloc, l'activació de la sinapsi de la fibra grimpadora amb la cèl·lula de Purkinje causa un ampli PEP (activa els canals de Na^+ i de Ca^{++} , es produeix un potencial d'acció i l'entrada de Ca^{++}). D'altra banda, l'activació de la fibra paral·lela produeix l'alliberament de glutamat, que s'uneix al receptor AMPA (entrada de Na^+) i a un receptor metabotròpic (activació de la proteïna G i de l'enzim fosfolipasa C, que produeix un segon missatger, el diacilglicerol DAG, que activa la proteïna cinasa C).

La DLT té lloc quan es produeixen alhora tres senyals intracel·lulars:

1. Un augment de Ca^{++} degut a l'activació de la fibra grimpadora.
2. Un augment de Na^+ degut a l'activació del receptor AMPA.
3. L'activació de la proteïna cinasa C per l'activació del receptor metabotròpic.

Després es produirà la fosforilació de les proteïnes gràcies a la proteïna cinasa C, i com a resultat una disminució en la conductància del canal del receptor AMPA.

A més del cerebel, també s'ha observat DLT associativa en el camp CA1 i en altres àrees cerebrals.

La DLT (debilitació de les sinapsis) es produeix per inputs dèbils no correlacionats amb inputs forts o per inputs correlacionats amb la no-activació de la neurona postsinàptica. Aquest mecanisme podria revertir els canvis sinàptics prèviament establerts, quan les contingències de l'ambient canvien.

7.6 PLT, DLT i memòria

Aquests mecanismes de plasticitat sinàptica contribueixen a la formació de memòries implícites i explícites.

Hi ha diferents proves que relacionen la PLT i DLT amb la memòria:

1. Els mètodes que bloquen la PLP també bloquen l'aprenentatge i la memòria (per exemple, el bloqueig dels receptors NMDA o de la síntesi de proteïnes). Per contra, els mètodes que incrementen els receptors NMDA incrementen l'aprenentatge.

Per il·lustrar aquesta idea es pot veure el CD *Fisiologia de la conducta* (Carlson) *NMDA receptors and spatial learning*.

2. Les experiències d'aprenentatge relacional produeixen canvis sinàptics en la formació hipocampal.

3. Els mecanismes de segon missatger estan alterats en mutants de *Drosophila* deficientes en aprenentatge.

7.7 Neuroquímica de la memòria

Diferents neurotransmissors i neuromoduladors poden afectar la PLT i la memòria.

La noradrenalina i l'activació dels axons noradrenèrgics del LC tenen un paper facilitador sobre la PLT i la memòria (incrementen l'entrada de Ca^{++} a la cèl·lula). El bloqueig dels receptors b-adrenèrgics elimina la PLT en CA3, mentre que els agonistes b-adrenèrgics faciliten la PLT en la circumvolució dentada i en el camp CA3.

L'adrenalina en general potencia la memòria, però aquest efecte desapareix a dosis altes. Pot tractar-se d'un efecte perifèric ("Hipòtesi de la glucosa").

L'acetilcolina i l'activació dels axons colinèrgics del septe medial faciliten la memòria. L'estimulació del septe medial facilita la PLT en circumvolució dentada i CA1. A més, l'ACh controla l'activitat theta hipocampal (incrementada durant el son REM i relacionada amb l'increment en l'aprenentatge que s'observa després del son).

Les benzodiazepines (receptors GABA_A) inhibeixen la PLT en CA1 i poden tenir efectes amnèsics.

L'hormona adrenocorticotropa (ACTH) que s'allibera per la hipòfisi anterior en resposta a l'estrès (síndrome general d'adaptació, Seyle, 1950), i que activa l'alliberament de glucocorticoides (cortisol), adrenalina i noradrenalina per la glàndula suprarenal, també facilita la memòria. En les dècades de 1960 i 1970 es va demostrar que la hipofisectomia (manca d'ACTH) provoca dèficit d'aprenentatge en rates en la tasca d'evitació activa. A més, l'ACTH contraresta l'efecte amnèsic de diversos agents (CO₂, electroxoc, inhibidors de la síntesi de proteïnes). Atès que no pot travessar la barrera hematoencefàlica s'ha proposat la seua acció central com a neuromodulador.

Hi ha d'altres hormones hipofisàries que també afecten la memòria. La vasopressina té un efecte antiamnèsic, ja que rates que no tenen aquesta hormona de manera congènita obliden amb rapidesa. Per contra, s'ha observat que l'oxitocina redueix el record del dolor associat al part, per la qual cosa podria exercir un efecte amnèsic.

L'hormona peptídica perifèrica colecistoquinina (CCK) actua mitjançant el nervi vague i potencia el record relacionat amb el menjar.

Els opiacis endògens, que pal·lien el dolor i activen els mecanismes del reforç, tenen propietats amnèsiques per als estímuls aversius (bloquen l'alliberament de NA a l'amígdala). Els agonistes opiacis dificulten l'adquisició de la resposta emocional condicionada i els antagonistes la faciliten. Els opiacis endògens també s'han relacionat amb alguns tipus de PLT.

Finalment, els andrògens tenen efectes indirectes sobre l'aprenentatge, ja que modifiquen la capacitat exploradora i els nivells d'ansietat dels animals (per exemple, en la temporada d'aparellament, quan augmenta el nivell d'andrògens, els animals tenen també un major nivell d'aprenentatge).

UNITAT 3. BASES BIOLÒGIQUES DELS PROCESSOS COGNITIUS SUPERIORS

Tema 8. Mecanismes psicobiològics dels processos cognitius superiors

8.1 Asimetria cerebral

Paul Broca va ser el primer a detectar una asimetria funcional al cervell (1861). Pocs anys després, el 1868, John Hughlings Jackson va utilitzar el concepte de “dominància cerebral” per referir-se a l'hemisferi esquerre. Posteriorment es van obtenir proves de dominància de l'hemisferi dret en funcions com ara l'espacialitat i la música.

La dominància cerebral no suposa la superioritat absoluta d'un hemisferi, sinó que és relativa depenent de la funció.

Podem definir l'asimetria cerebral com la diferència anatòmica, funcional o bioquímica entre ambdós hemisferis cerebrals.

Les principals asimetries anatòmiques observades són:

- El plànol temporal és major a l'hemisferi esquerre (Geschwind, 1972).
- La cissura de Silvio és més llarga i més horitzontal a l'hemisferi esquerre.
- La circumvolució de Heschl és major a l'hemisferi dret.
- El ventricle lateral és més ample i més llarg a l'hemisferi esquerre.
- La banya occipital del ventricle lateral és més llarga a l'hemisferi esquerre.
- El lòbul occipital és més ample a l'hemisferi esquerre.
- El lòbul frontal és més ample a l'hemisferi dret.
- La demarcació sulcular de l'opercle posterior en l'escorça parietal és major a l'hemisferi dret en els destres i no hi ha asimetria en els esquerrans.
- Asimetria a favor de l'hemisferi esquerre en el gir angular.
- Més ramificacions a les cèl·lules de l'àrea de Broca que a la regió equivalent de l'hemisferi dret.

Respecte a les asimetries funcionals podem destacar:

1. La LATERALITAT MOTORA (preferència manual). És l'asimetria cerebral funcional més evident, però se'n desconeixen les bases neuroanatòmiques i neurofisiològiques. Algunes possibles bases anatòmiques són la decussació piramidal (el tracte piramidal esquerre creua rostralment el dret) i el tracte piramidal ventral (el dret és major que l'esquerre a la regió cervical). Altres asimetries relacionades trobades en alguns estudis són: el cos estriat de l'hemisferi esquerre pesa més que el de l'hemisferi dret i el globus pàl·lid de l'hemisferi esquerre és major que el de l'hemisferi dret. Els inconvenients principals són que els resultats no sempre són replicats i que aquestes estructures estan relacionades també amb el llenguatge. La lateralitat motora no està subjecta a la influència genètica, ja que els bessons monozigòtics no coincideixen necessàriament en la preferència manual.
2. El LLENGUATGE és el procés o funció més estudiat en l'asimetria cerebral i està clarament vinculat amb l'hemisferi esquerre.
3. El PROCESSAMENT ESPACIAL, en que té un paper especial l'hemisferi dret (tasques que impliquen capacitat per apreciar i manipular les relacions espacials, detecció o enumeració de punts, percepció de la direcció de la curvatura, orientació de línies, identificació de formes complexes, etc.).
4. El PROCESSAMENT MUSICAL. L'hemisferi dret està més implicat en la percepció de la melodia, el to, el timbre i l'harmonia (percepció holística) Els subjectes amb entrenament musical (que fan un tractament més analític de la música) no presenten asimetria.
5. Les EMOCIONS també estan més relacionades amb l'hemisferi dret. Les persones amb lesions a l'hemisferi esquerre tenen reaccions catastrofistes, al contrari que les persones amb lesions a l'hemisferi dret, que presenten reaccions d'indiferència, d'anosognòsia o, fins i tot, d'eufòria. També hi ha una superioritat de l'hemisferi dret en el reconeixement d'emocions (facials, sons, to de la veu, etc.).
6. L'ATENCIÓ. L'hemisferi esquerre atén l'hemiespai contralateral (CD), mentre que l'hemisferi dret atén ambdós hemiespais (podria exercir el control atencional

bilateralment). Respecte a l'atenció tònica, s'ha observat un estat confusional després de la lesió unilateral dreta del còrtex parietal posterior i prefrontal (major probabilitat de lesions a l'hemisferi dret que no a l'esquerre), mentre que respecte a l'atenció selectiva s'ha observat negligència unilateral després de la lesió del lòbul parietal inferior dret.

En animals, l'hemisferi dret participa fonamentalment en tasques espacials i emocionals (en rosegadors i ocells), mentre que l'hemisferi esquerre està especialitzat en funcions comunicatives (en rosegadors, ocells i primats no humans). En primats no humans, la lesió del gir temporal superior esquerre altera la capacitat per discriminar vocalitzacions naturals.

També hi ha diferències sexuals en l'asimetria cerebral. Les dones semblen estar menys lateralitzades: en un percentatge major que en els homes no s'observen asimetries. El cos callós és diferent en els sexes. El istme (davant de l'espleni) és major en les dones i disminueix amb l'edat en els homes i no en les dones.

Les principals asimetries neuroquímiques són:

- La noradrenalina (NA) al tàlem (el nucli pulvinar té més NA a l'hemisferi esquerre i el complex ventrobasal té més NA a l'hemisferi dret).
- La dopamina, en major quantitat al globus pàl·lid de l'hemisferi esquerre.
- Major activitat de la CAT al lòbul temporal esquerre (àrea 22 de Brodmann).

Els estudis amb animals també han demostrat asimetries neuroquímiques. El contingut de dopamina en l'estriat és major a l'hemisferi contralateral al de la preferència de gir. A més, hi ha una distribució asimètrica de NA al tàlem i de serotonina, noradrenalina i colina a l'hipocamp. Aquestes asimetries canvien segons el sexe, la raça, l'hora del dia (llum-foscor), les hormones sexuals, etc.

8.2 Cervell dividit

Les principals connexions interhemisfèriques són el cos callós, que interconnecta els lòbuls frontals (terç anterior: rostre i genoll), les àrees parietals i temporals (per la

porció mitjana: tronc o cos), els lòbuls occipitals (mitjançant el terç posterior: espleni) i la comissura anterior que interconnecta zones temporals.

Als anys 1930-1940 es van realitzar les primeres comissurotomies a Nova York a pacients epilèptics (deixant intacta la comissura anterior). Els estudis de Ronald Myers i Roger Sperry amb animals expliquen la funció del cos callós. Als anys 1970 es van fer les comissurotomies més radicals (secció completa del cos callós i comissura anterior) i els pacients van ser estudiats per R. Sperry (al qual van concedir el Premi Nobel de Fisiologia i Medicina el 1981).

S'hi utilitzen distintes tècniques, com el taquistoscopi (que permet la presentació menor a 180 ms d'un estímul en un camp visual), l'“estimulació quimèrica” (presentació bilateral competitiva), les lents Z de Zaidel (1977), l'escolta dicòtica de Kimura (1961), la presentació d'informació lateralitzada visual-tàctil, etc.

Els inconvenients d'utilitzar pacients comissurotomitzats és que són pacients epilèptics greus i de llarga duració (cosa que està associat a dany cerebral), que són una mostra reduïda i poc homogènia, que desapareixen els possibles fenòmens d'inhibició, facilitació o complementarietat interhemisfèrica, etc.

8.3 Les principals funcions corticals i els seus trastorns

Un antecedent de l'estudi de les funcions corticals és F.J. Gall i la frenologia. Aquest autor mantenia que àrees determinades del cervell controlen funcions específiques i que el centre de cada funció mental creixia amb l'ús.

J.H. Jackson (pare de la neurologia moderna) va proposar que l'escorça s'organitza jeràrquicament. Algunes àrees corticals serveixen a les funcions integradores superiors (no són motores pures ni sensibles pures, sinó d'associació).

La lesió de l'escorça d'associació sensorial provoca agnòsies (del grec agnòsia: “falta de coneixement”) i heminegligència (lesió de l'escorça parietal posterior de l'hemisferi dret). La lesió de l'escorça d'associació motora provoca apràxies (incapacitat d'executar un moviment après) i la lesió de les àrees del llenguatge (àrea de Broca i de Wernicke)

provoca afàsia. Finalment, la lesió del lòbul frontal provoca dificultats en les funcions executives i de planificació, en la memòria de treball i en la conducta social i sexual.

UNITAT 4. PSICOBIOLOGIA DEL LLENGUATGE

Tema 9. Bases neuroanatòmiques del llenguatge i trastorns del llenguatge

9.1 Introducció

El llenguatge és una funció complexa que permet expressar i percebre estats afectius, conceptes i idees per mitja de signes acústics o gràfics.

Es poden distingir aspectes paraverbals i paranoverbals.

La comunicació és diferent del llenguatge. El llenguatge és una funció purament humana.

La conducta verbal és una funció lateralitzada. L'hemisferi esquerre és el dominant per a la parla en el 95% de dretans i en el 70% d'esquerrans. Els subjectes amb lesions a l'hemisferi esquerre solen presentar afàsies; els subjectes amb comissurotòmia presenten una incapacitat per referir-se verbalment a allò que percep per l'hemisferi dret aïllat, i els subjectes neurològicament intactes presenten una superioritat de l'hemisferi esquerre en material verbal.

Als anys 1980 es proposa l'existència de certes capacitats lingüístiques a l'hemisferi dret. Una hemisferectomia esquerra primerenca provoca que l'hemisferi dret assumisca les competències verbals (problemes amb processaments complexos). En l'evolució de l'afàsia global, s'observa una recuperació de la designació i la comprensió d'ordres simples (la lesió de l'hemisferi dret produeix un empitjorament). El llenguatge residual d'afàsics desapareix després de l'anestèsia de l'hemisferi dret i no de l'hemisferi esquerre amb el test de Wada.

Els subjectes amb lesions a l'hemisferi dret presenten dificultat per organitzar o comprendre un relat i organitzar frases en una història coherent, dificultat per extraure la

moralitat en una faula, dèficits en l'adequada comprensió de demandes indirectes en funció del context, dèficits en la comprensió de l'humor, de metàfores, ironia, sarcasme, etc., errors fonològics i problemes en els components afectius-prosòdics del llenguatge.

Per tant, el llenguatge no és exclusiu de l'hemisferi esquerre. L'hemisferi dret és necessari per a un processament lexicosemàntic adequat i una correcta relació llenguatge-context. La capacitat de l'hemisferi dret per assumir les funcions lingüístiques no és completa: els subjectes amb lesions a l'hemisferi esquerre desenvolupen les capacitats semàntiques satisfactòriament, però les habilitats fonològiques i sintàctiques complexes estan deteriorades.

9.2 Neuroanatomia dels processos del llenguatge

L'àrea de Broca, localitzada a la part inferior del lòbul frontal esquerre (tercera circumvolució frontal esquerra) controla la producció del llenguatge (àrea motora de la parla), coordina els músculs articuladoris.

L'àrea de Wernicke, localitzada a la part posterior de la circumvolució temporal superior esquerra, intervé en la comprensió del llenguatge, conté els models o formes auditives de les paraules.

La circumvolució o gir angular, situada per darrere de l'àrea de Wernicke, integra estímuls auditius i visuals. Canvia el model visual d'una paraula a model auditiu (llenguatge escrit).

El fascicle arquejat, que connecta l'àrea de Wernicke amb l'àrea de Broca, és responsable de la integració entre estímuls auditius i moviments articuladoris.

Altres àrees implicades en el llenguatge són:

- Àrea motora suplementària: intervé en la iniciació i en la planificació de la parla.
- Escorça prefrontal: permet la recuperació de paraules de manera ordenada.
- Àrees temporoparietals: relacionades amb l'enllaç de les paraules amb el seu significat.

- Hemisferi dret: implicat en els aspectes prosòdics.
- Estructures subcorticals: el tàlem (que intervé en la coordinació de les diferents regions corticals implicades en el llenguatge gràcies a bucles escorça-tàlem-escorça; la lesió del tàlem esquerre provoca trastorns afàsics) i el cerebel (la seua lesió provoca alteracions de l'articulació).

9.3 Trastorns del llenguatge i altres funcions relacionades

L'afàsia és la pèrdua o alteració del llenguatge com a conseqüència d'algun tipus de dany cerebral. Pot consistir en problemes en:

- la parla
- la comprensió
- la denominació

L'afàsia de Broca, deguda a la lesió de l'àrea de Broca, produeix problemes en la parla, dificultats per articular les paraules.

L'afàsia de Wernicke, deguda a la lesió de l'àrea de Wernicke, provoca problemes en la comprensió del llenguatge.

L'afàsia de conducció, deguda a la lesió del fascicle arquejat, produeix la dificultat de repetir.

La lesió de la circumvolució o gir angular provoca dificultats a entendre el llenguatge escrit.

L'alèxia és una alteració de la lectura que apareix com a conseqüència d'una lesió cerebral en subjectes que ja han adquirit la lectura, mentre que la dislèxia és un alteració que apareix al llarg del procés d'adquisició de la lectura i que impedeix assolir un nivell lector normal.

L'agrafia és la pèrdua, en menor o major grau, de la capacitat per produir llenguatge escrit ja adquirit degut a una lesió cerebral, i la disgrafia és un trastorn en l'adquisició o aprenentatge de l'habilitat per produir llenguatge escrit.

L'acalcúlia és la pèrdua total o parcial de la capacitat per realitzar càlculs.

UNITAT 5. PSICOBIOLOGIA DELS TRASTORNS PSIQUIÀTRICS

Tema 10. Bases neurals dels trastorns psiquiàtrics

10.1 Introducció

Segons la hipòtesi dels dos impactes, l'aparició d'un trastorn mental depèn de dos fets: la predisposició biològica (per exemple, la càrrega genètica) i els factors ambientals.

10.2 Esquizofrènia

E. Bleuer va encunyar el terme esquizofrènia, que significa ment escindida. No implica personalitat múltiple, sinó un trencament amb la realitat causat per la desorganització de diferents funcions de la ment (descoordinació de pensaments i sentiments).

En l'esquizofrènia, l'alteració dels circuits encarregats de filtrar la informació perifèrica fa que un gran nombre d'estímuls arriben simultàniament a l'escorça.

La base genètica d'aquest trastorn està clarament demostrada. Els estudis d'adopció mostren que hi ha una tendència hereditària a desenvolupar esquizofrènia (major incidència en pares biològics que no en pares adoptius). Igualment, els estudis de bessons indiquen que el percentatge de bessons monozigòtics concordants és 4 vegades major que el dels dizigòtics. En el cas de bessons monozigòtics, s'observa el 60% de concordança en bessons univitel·lins i sols un 10.7 % en bessons bivitel·lins, cosa que demostra com influeix la interacció entre herència i ambient en el desenvolupament prenatal per a l'aparició posterior del trastorn. No segueix l'herència mendeliana, sinó que la malaltia està causada per una interacció entre factors genètics i ambientals. D'acord amb la hipòtesi de la susceptibilitat, algunes persones són portadores del gen, però el seu entorn és tal que mai no arribarà a expressar-se el trastorn.

Pel que fa a les alteracions neurològiques subjacents, s'ha observat que els símptomes negatius són deguts a danys als lòbuls frontals (escorça prefrontal dorsolateral). La major part d'esquizofrènics presenten símptomes neurològics: catatonía, discinèsies

facials, taxes molt altes o lentes de parpelleig, mirada fixa i evitació de la mirada als ulls, absència del reflex de parpelleig, desviació dels ulls, seguiment visual molt pobre, incapacitat de moure els ulls sense moure el cap, reacció pupil·lar dèbil a la llum, elevacions contínues de las celles, etc. Els estudis de neuroimatge, com la tomografia axial computeritzada (TAC) i la ressonància magnètica (RM), han donat proves de danys cerebrals en esquizofrèncs: engrandiment dels ventricles (pèrdua de teixit cerebral), degeneració o anormalitats del desenvolupament (lòbul temporal medial, lòbuls frontals, part medial del diencèfal) i menor volum de la formació hipocampal. El grau d'anomalies cerebrals està relacionat amb la gravetat dels símptomes negatius.

Els esquizofrèncs també presenten una pobre execució en el test de classificació de cartes de Wisconsin. A més, a diferència dels subjectes control, no s'incrementa el flux sanguini a l'escorça prefrontal quan fan aquesta tasca. Tot això dóna suport a la hipòtesi de la hipofrontalitat: hi ha una reducció de l'input DA a l'escorça prefrontal que origina una excitació del sistema DA mesolímbic.

La hipòtesi dopaminèrgica de l'esquizofrènia planteja que l'excessiva activitat de les sinapsis dopaminèrgiques del sistema mesolímbic (des de l'àrea tegmental ventral fins al nucli accumbens, amígdala, etc.) dóna lloc als símptomes positius de l'esquizofrènia.

Aquesta hipòtesi és suportada pels efectes que produeixen els antagonistes i agonistes dopaminèrgics. Els antagonistes o blocadors dels receptors (especialment dels receptors D2), la reserpina (que inhibeix l'emmagatzematge de dopamina) i la α -metilparatirosina (que inhibeix la síntesi de dopamina) són eficaces per tractar els símptomes positius (no els negatius). Per contra, els agonistes (com l'amfetamina, la cocaïna, el metilfenidat i la L-dopa) provoquen l'aparició dels símptomes positius de l'esquizofrènia.

A més, s'han observat algunes anomalies en la transmissió dopaminèrgica en pacients esquizofrèncs: un excessiu alliberament de dopamina i una excessiva sensibilitat de les neurones que reben inputs dopaminèrgics (que pot estar causada per un increment de receptors dopaminèrgics i/o per l'increment en la resposta d'aquests receptors). Respecte a l'increment de receptors dopaminèrgics D2 s'han observat resultats positius en estudis post mortem, però contradictoris en estudis en viu. Actualment la recerca se centra en receptors D3 i D4 (que de moment també han mostrat resultats positius en estudis post

mortem). També és possible que en l'esquizofrènia es produïska una activació prolongada dels receptors DA postsinàptics, causada per la lentitud del mecanisme de recaptació (dèficit en el nombre o eficiència dels transportadors de dopamina), però això no s'ha comprovat. En qualsevol cas, els antipsicòtics, que actuen blocant els receptors de DA, eliminen o disminueixen els símptomes i la seua efectivitat és major quan bloquen els receptors D2 en major mesura).

Quant al tractament, hi ha dos tipus d'antipsicòtics: els clàssics (com la clorpromazina o l'haloperidol) i els nous o atípics (com la clorpromazina). Els clàssics es caracteritzen per un fort bloqueig dels receptors D2, encara que afecten altres sistemes de neurotransmissió. Produeixen efectes secundaris de tipus motor anomenats efectes extrapiramidals (deguts al bloqueig dels receptors D2 als ganglis basals) i altres efectes secundaris relacionats amb el bloqueig de receptors D2 en altres àrees i amb el bloqueig d'altres receptors (histaminèrgics, adrenèrgics, muscarínics). Els antipsicòtics atípics es caracteritzen per provocar menys efectes extrapiramidals (ja que bloquen els receptors D2 preferentment a la via mesolímbica) i major eficàcia terapèutica (milloren també els símptomes negatius). A més, aquests neuroleptics atípics i els més nous (per exemple, la risperidona), anomenats antagonistes DA-5HT, com diu el seu nom, bloquen també els receptors 5-HT a l'escorça cerebral.

Una altra hipòtesi complementària de la hipòtesi dopaminèrgica se centra en el neurotransmissor glutamat i en la importància del desenvolupament neuronal correcte en la vida prenatal. L'esquizofrènia podria ser resultat del desenvolupament anormal del cervell (migració neuronal i formació de sinapsis incorrectes). L'estat de dèficit conductual suggerit pels símptomes negatius implica una baixa activitat d'algun sistema neural, que pot estar relacionada amb la hiperactivitat excitotòxica dels sistemes del glutamat. A més, generalment l'esquizofrènia és un trastorn progressiu, i això suggereix l'existència d'un procés degeneratiu. Els agonistes NMDA semblen millorar-ne els símptomes negatius.

10.3 Trastorns afectius majors

El terme afecte es refereix als sentiments o emocions. Per tant, els trastorns afectius són trastorns de l'estat d'ànim. Els trastorns afectius majors (trastorns de l'humor) es caracteritzen per una alteració dels sentiments.

Hi ha dos tipus principals de trastorns afectius:

- El trastorn bipolar, caracteritzat per períodes alterns de mania (excés de confiança, impulsivitat, poca atenció i molta energia) i depressió.
- El trastorn depressiu major, caracteritzat per depressió sense mania (depressió unipolar).

La depressió és una reacció normal a la pèrdua, però és anormal quan persisteix o no n'hi ha causa. La depressió pot ser contínua, però generalment apareix en episodis. Pot ser reactiva (desencadenada per un esdeveniment negatiu, però que perdura mes enllà del que és normal) o endògena (no n'hi ha causa aparent). La mania sense períodes de depressió és poc freqüent.

La tendència a desenvolupar un trastorn afectiu és una característica heretable. Si un bessó monozigòtic hi està afectat, la probabilitat que l'altre bessó ho estiga és del 69%, mentre que la concordança per a bessons dizigòtics és només del 13%.

D'acord amb la hipòtesi monoaminèrgica de la depressió, aquesta està causada per un baix nivell d'activitat d'un o més sistemes monoaminèrgics. El fet que la depressió pugui tractar-se amb inhibidors de la MAO i de la recaptació de monoamines dona suport a la idea que la depressió pot estar causada per una activitat insuficient de les neurones monoaminèrgiques. Atès que els símptomes de la depressió no disminueixen amb agonistes dopaminèrgics (amfetamina o cocaïna), la investigació s'ha centrat en les altres dues monoamines: NA i 5-HT. Una dieta baixa en triptòfan (que disminueix la síntesi de 5-HT) causa depressió, però només en subjectes amb una història personal o familiar de depressió. La depressió no tractada pot provocar la proliferació de receptors monoaminèrgics (regulació a l'alça). D'altra banda, l'increment en els nivells extracel·lulars de monoamines produït per l'administració d'antidepressius inicia una

sèrie d'esdeveniments que finalment produeixen canvis en el cervell responsables de l'efecte antidepressiu, ço és, una regulació a la baixa dels receptors monoaminèrgics.

S'han observat distintes anormalitats cerebrals en pacients deprimits. L'amígdala i diverses regions del còrtex prefrontal semblen tenir un paper en el desenvolupament de la depressió. L'activitat de l'amígdala de pacients deprimits està positivament correlacionada amb la severitat de la depressió. El còrtex cingular anterior presenta un baix nivell d'activitat en pacients deprimits i l'activitat d'aquesta regió s'incrementa durant un episodi de mania en pacients amb trastorn bipolar. Per tant, l'activitat d'aquesta regió disminueix en moments d'humor negatiu i s'incrementa en moments d'humor positiu.

L'evidència de la connexió entre estrès i trastorns afectius és limitada. La depressió pot ser el resultat de la suma entre la susceptibilitat genètica i l'exposició a l'estrès.

També s'ha plantejat el paper de la neurogènesi en la depressió, ja que estudis amb animals de laboratori han mostrat que les experiències estressants que produeixen els símptomes de depressió suprimeixen la neurogènesi hipocampal. Per contra, els antidepressius (iMAO, tricíclics, ISRS, TEC, liti) incrementen la neurogènesi. L'exercici ajuda a reduir la depressió i incrementa la neurogènesi hipocampal adulta. Per tant, la depressió pot estar causada per una neurogènesi hipocampal adulta reduïda.

Igualment, els ritmes circadianis semblen tenir un paper important en la depressió. Un dels símptomes principals de la depressió és el trastorn del son (son fragmentat, desvetllaments freqüents, disminució de son lent 3 i 4, alta proporció de son REM). A més, hi ha un tipus de depressió, el trastorn afectiu estacional, que està clarament relacionat amb els ritmes circadianis. Són persones que es deprimeixen a la tardor i a l'hivern (quan els dies són més curts). A més de la letargia i dels trastorns del son característics de la depressió, també hi ha símptomes específics: gana de carbohidrats i increment de pes.

Pel que fa als tractaments per a la depressió major, cal citar-ne els farmacològics:

- Els inhibidors de la monoamino-oxidasa (iMAO)

- Els antidepressius tricíclics: inhibeixen la recaptació de noradrenalina (NA) i serotonina (5-HT), però també afecten altres neurotransmissors (no es pot menjar aliments rics en tiramina).

- Els inhibidors selectius de la recaptació de noradrenalina (ISRN), serotonina (ISRS) o totes dues (IRNS), que tenen menys efectes secundaris.

Altres tractaments biològics són:

- Teràpia electroconvulsiva (depressió severa, mania).
- Estimulació magnètica transcranial.
- Estimulació cerebral profunda (per sota del còrtex cingular anterior).
- Estimulació del nervi vague.

Els estudis de neuroimatge han mostrat que els dos últims tractaments disminueixen l'activitat del còrtex cingular anterior.

Finalment, uns altres dos tractaments per a la depressió són:

- la fototeràpia.
- la privació del son (total o REM).

La privació total del son produeix un efecte antidepressiu immediat, però transitori (la depressió es redueix per la privació de son, però torna l'endemà, després d'una nit de son normal). La privació parcial del son pot accelerar l'efecte dels antidepressius.

Com passa amb els antidepressius, l'efecte terapèutic de la privació del son REM es produeix lentament (en el curs de diverses setmanes). Un efecte important del tractament amb antidepressius és suprimir el son REM, que pot ser responsable dels canvis en l'estat d'ànim.

Respecte als tractaments per al trastorn bipolar, cal destacar el liti (no se'n sap el mecanisme d'acció, però s'ha plantejat que pot estabilitzar els receptors de serotonina o

produir proteïnes neuroprotectives que prevenen la mort cel·lular). També s'hi fan servir anticonvulsionants.

10.4 Trastorns d'ansietat

L'ansietat és una emoció normal en circumstancies amenaçadores que forma part de la reacció evolutiva de supervivència, de lluita o fugida.

Els trastorns d'ansietat són els trastorns psiquiàtrics més freqüents i es caracteritzen per por i ansietat persistents, no realistes, sense fonament.

El DSM IV classifica els trastorns d'ansietat en:

- Trastorn per ansietat generalitzada (TAG)
- Trastorn per ansietat induïda per una condició mèdica
- Trastorn per ansietat induïda per substàncies
- Trastorn per ansietat no especificada
- Trastorn per ansietat de separació
- Fòbia específica
- Fòbia social
- Agorafòbia
- Trastorn per pànic
- Trastorn obsessivocompulsiu (TOC)
- Estrès posttraumàtic

El **trastorn d'ansietat generalitzada** es diagnostica quan la situació d'ansietat no està justificada, la resposta és exagerada o inapropiada a l'estímul que la provoca. Sembla que es tracta d'un trastorn hereditari: hi ha major taxa de concordança entre bessons monozigòtics que no dizigòtics. Els estudis genealògics suggereixen que possiblement es tracta d'un gen dominant (el 30% dels parents de primer grau dels pacients sofreixen el trastorn). Tres sistemes de neurotransmissió estan implicats en la base biològica del trastorn d'ansietat generalitzada: el complex receptor GABA-benzodiazepínic, el locus ceruli i la noradrenalina i la serotonina.

Els fàrmacs ansiolítics (benzodiazepines) actuen en un lloc dins del receptor GABA A i, en presència del glutamat, incrementen l'entrada de clor pel seu canal. A més de l'efecte ansiolític, produeixen un efecte sedant hipnòtic, relaxant muscular, anticonvulsiu i amnèsic. A més, produeixen dependència.

En l'ansietat també es produeix una hiperactivitat del locus ceruli i de la noradrenalina que està associada als símptomes d'ansietat, tant psicològics (nerviosisme, por), com físics (suor, pupil·les dilatades, tremolor, taquicàrdia, etc.). Un agonista alfa 2 presinàptic (com la clonidina), que imita la NA en ocupar els autoreceptors, disminueix les descàrregues i l'alliberament de NA, i per tant té un efecte ansiolític. Igualment, el bloqueig dels receptors beta postsinàptics disminueix l'ansietat (en frenar l'excés de noradrenalina que actua en els receptors postsinàptics).

El paper de la serotonina en l'ansietat està menys demostrat, però els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (com la fluoxetina) són també eficaços en molts trastorns d'ansietat.

En el **trastorn de pànic** es produeix un quadre d'ansietat generalitzada de manera brusca i inesperada. No són necessaris antecedents de fòbia prèvia. Es tracta d'episodis d'atacs d'ansietat aguda (períodes de terror agut i sostingut de duració variable, des d'uns segons fins a algunes hores). Generalment duren de 5 a 30 minuts. Són quadres severos en què s'experimenta una por a perdre el control o morir; s'hi associa el temor a patir una cardiopatia.

Aquest trastorn sembla tenir una base genètica, ja que hi ha una major taxa de concordança entre bessons monozigòtics (40%) que no dizigòtics, i que gairebé el 30% dels parents de primer grau dels subjectes amb pànic sofreixen també aquest trastorn. La distribució en l'arbre genealògic suggereix que pot estar causat per un únic gen dominant.

El trastorn de pànic s'ha relacionat amb un excés de noradrenalina i una regulació a la baixa dels receptors noradrenèrgics postsinàptics. També pot haver-hi una anomalia en el punt d'ajust per als receptors benzodiazepínicos, una sensibilitat desplaçada a

l'esquerra de l'espectre (menor sensibilitat als agonistes i reacció als antagonistes com a agonistes inversos).

En pacients, els atacs poden desencadenar-se per diferents situacions que activen el sistema nerviós autònom: injectant àcid làctic o iohimbina (antagonista α_2), prenent cafeïna, respirant aire amb diòxid de carboni (teoria de la hipersensibilitat al diòxid de carboni). S'ha suggerit que les persones amb crisis d'angoixa tenen un sistema nerviós autònom més reactiu. S'ha demostrat que els pacients tenen nivells superiors d'activació cerebral (arousal) (semblen crònicament temorosos). També s'ha plantejat la teoria de l'alarma per asfíxia falsa, segons la qual el detector d'asfíxia del tronc de l'encèfal es dispararia equivocadament en pacients amb pànic.

Respecte al tractament, els ISRS són molt efectius per reduir les crisis. També és molt eficaç la teràpia psicològica cognitivoconductual.

El **trastorn obsessivocompulsiu (TOC)** es caracteritza per la presència de quatre tipus de símptomes:

- Pensaments obsessius: idees, paraules o creences que el subjecte reconeix com a propis i que s'introdueixen en la seua ment malgrat els intents d'excloure'ls. Poden basar-se en diferents motius: brutícia, contaminació, desordre, sexe, religió, malalties..
- Ruminacions: pensaments complexos que porten a debats interns.
- Dubtes: sobre si ha fet coses determinades.
- Impulsos: urgència per realitzarà un acte.

El TOC pot tenir un origen genètic. Els estudis de família mostren que el TOC està associat amb la síndrome de Tourette (alteració neurològica que apareix durant la infància, caracteritzada per tics musculars i vocals, marcar el ritme, donar girs ràpids sobre si mateix, escopir, tossir, grunyar o repetir vulgaritats o paraules obscenes). Molts pacients amb TOC presenten tics i molts pacients amb síndrome de Tourette mostren obsessions i compulsions. Els dos trastorns poden estar provocats per les mateixes causes subjacents que podrien ser resultat d'un únic gen dominant.

El TOC pot aparèixer després d'alguna lesió cerebral.

Els símptomes semblen estar associats amb la lesió o disfunció de:

- ganglis basals (el TOC està associat amb la corea de Huntington i de Sydenham). La DA sembla tenir un important paper en el TOC.
- circumvolució cingulada i
- còrtex prefrontal i orbitofrontal.

L'activitat d'aquestes estructures s'incrementa quan manipulen “objectes contaminats” (RNM funcional) i la secció de les fibres que connecten aquestes estructures millora el TOC.

La hipòtesi DA-5-HT del TOC planteja que les projeccions dopaminèrgiques de la substància negra i serotoninèrgiques del rafe als ganglis basals estan alterades. Normalment, en els ganglis basals la serotonina inhibeix l'alliberació de DA. En el TOC, la deficiència de 5HT provocaria l'absència d'inhibició de l'alliberació de DA i per tant, hi hauria DA en excés.

La importància de la serotonina en la inhibició de les conductes compulsives s'ha destacat en tres compulsions: la tricofilomania (estirar-se i arrancar-se els cabells), l'onicofàgia (menjar-se les ungles) i l'acrodermatitis (dermatitis de les extremitats en gossos per llepar-se contínuament).

Finalment, el **trastorn por estrès posttraumàtic (TEPT)** està causat per una situació en què les persones van experimentar –en van ser testimonis o s'hi van enfrontar– un o més esdeveniments acompanyats de mort o amenaces de mort o de danys greus, o d'amenaces a la integritat física d'un mateix i d'altres persones, situació que dona lloc a una resposta de por, indefensió o horror intensos.

Els estudis amb bessons han demostrat que els factors genètics també influeixen en la susceptibilitat al trastorn. La presència de l'al·lel A1 del gen responsable de la producció del receptor D2 s'associa amb la susceptibilitat a desenvolupar el trastorn.

Els estudis de neuroimatge han demostrat la implicació de dues estructures: l'hipocamp i l'amígdala. S'han trobat proves de dany hipocampal (reducció del volum hipocampal)

amb RM funcional. Amb TEP s'ha observat que imaginar situacions relacionades amb el combat incrementa l'activitat de la circumvolució cingulada anterior i de l'amígdala dreta (les dues regions estan implicades en l'ansietat i les reaccions emocionals negatives); de fet, s'observa en pacients amb TEP una resposta exagerada de l'amígdala en comparació a veterans de guerra sense TEPT quan veuen imatges de combats. L'amígdala també s'activa més en pacients amb TEPT que en subjectes control quan veuen cares, especialment si són cares de por.