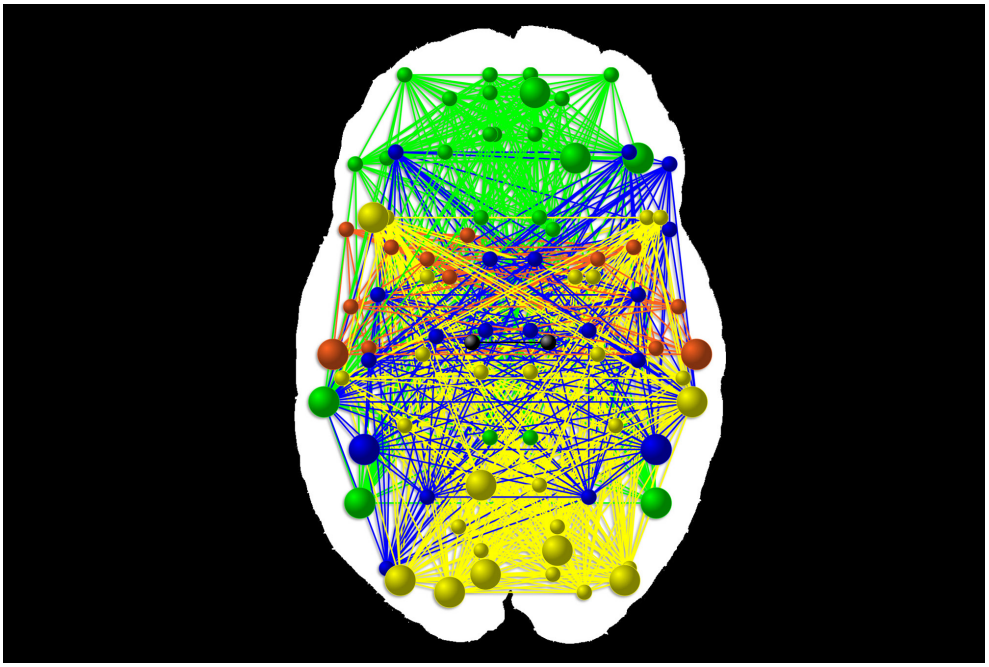
Tot mirant el funcionament del cervell: de la localització de lesions a l'entramat de les xarxes neurals

Discurs de presentació de Carme Junqué i Plaja com a membre numerària de la Secció de Ciències Biològiques, llegit el dia 12 de desembre de 2022



Institut d'Estudis Catalans

SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES

Tot mirant el funcionament del cervell: de la localització de lesions a l'entramat de les xarxes neurals

Tot mirant el funcionament del cervell: de la localització de lesions a l'entramat de les xarxes neurals

Discurs de presentació de Carme Junqué i Plaja com a membre numerària de la Secció de Ciències Biològiques, llegit el dia 12 de desembre de 2022

Barcelona, 2022

Institut d'Estudis Catalans | Secció de Ciències Biològiques

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP

Junqué i Plaja, Carme, 1955- autor
Tot mirant el funcionament del cervell : de la localització de lesions a l'entramat de les xarxes neurals. — Primera edició
Bibliografia
ISBN 9788499656823
I. Institut d'Estudis Catalans. Secció de Ciències Biològiques. II. Títol
1. Cervell — Imatgeria 2. Cervell — Localització de funcions 3. Neuropsicologia
612.82-073.7
612.82

© Carme Junqué i Plaja
© 2022, Institut d'Estudis Catalans, per a aquesta edició
Carrer del Carme, 47. 08001 Barcelona

Primera edició: desembre del 2022

Text revisat lingüísticament per la Unitat d'Edició del Servei Editorial de l'IEC

Disseny de la coberta: Azcunce | Ventura
Imatge de la coberta: Imatge de connectivitat funcional del cervell. Cada cercle representa un node que correspon a una regió cerebral. La mida dels cercles indica la força i el nombre de connexions entre regions. Els colors indiquen la pertinença a diferents mòduls o subcomponents de xarxes cerebrals. (Imatge creada per Hugo César Baggio al Laboratori d'Anàlisi de Neuroimatge de la Unitat de Psicologia Mèdica del Departament de Medicina de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de la Universitat de Barcelona.)

Compost per la Unitat de Producció del Servei Editorial de l'IEC
Imprès a Service Point, FMI, SA

ISBN: 978-84-9965-682-3
Dipòsit Legal: B 21305-2022

DOI: 10.2436/10.1500.08.1

Aquesta obra és d'ús lliure, però està sotmesa a les condicions de la llicència pública de Creative Commons. Es pot reproduir, distribuir i comunicar l'obra sempre que se'n reconegui l'autoria i l'entitat que la publica i no se'n faci un ús comercial ni cap obra derivada. Es pot trobar una còpia completa dels termes d'aquesta llicència a l'adreça: *http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca.*

El descobriment no és fruit de cap talent originàriament especial,
sinó del sentit comú millorat i enfortit per l'educació tècnica
i per l'hàbit de meditar sobre els problemes científics.

Santiago Ramón y Cajal, 1897[1]

Motivació

El meu interès per estudiar el cervell va emergir just en llicenciar-me en psicologia l'any 1977. Vaig tenir l'oportunitat de ser admesa com a col·laboradora a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau sota la supervisió del doctor Josep Maria Vendrell. Ell em va introduir en l'apassionant món de les afàsies i de les tècniques per a identificar les lesions cerebrals dels pacients, en aquells moments a través de la tomografia computada (TC), que era la tècnica que acabava d'arribar a l'hospital. El doctor Lluís Garcia i Sevilla em va donar les millors classes de doctorat, les quals mai he oblidat: com llegir i escriure en l'àmbit de la recerca. El doctor Adolf Tobeña em va guiar en com transformar l'experiència clínica en dades que podien tenir alguna rellevància científica. L'any 1983 vaig llegir la tesi doctoral *Desorganització diferencial del català i el castellà en afàsics bilingües*, que va ser premiada per l'IEC (Premi Martí i Julià, de psiquiatria i psicologia, 1983).

Posteriorment, des de la posició d'adjunta del Servei de Neurologia, vaig tenir l'oportunitat de fer més de sis mil exploracions neuropsicològiques de pacients i de formar part de les decisions quirúrgiques en l'àmbit de la neurocirurgia. Els doctors Bartomeu Olivé i Joan Molet em van oferir de fer les primeres exploracions a Espanya de test de Wada per localitzar el llenguatge en pacients que havi-

1. Discurs d'ingrés a l'Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de España (sessió del 5 de desembre de 1897). Publicat amb el títol *Reglas y consejos sobre la investigación biològica*: *Los tónicos de la voluntad*, 2a ed., Madrid, Imprenta Fortanet, 1899, també disponible en línia a <https://www.ccapitalia.net/descarga/docs/1897-cajal-reglas-y-consejos.pdf> (consulta: 4 octubre 2022).

en de ser sotmesos a cirurgia de l'epilèpsia. L'aprenentatge en l'àmbit de l'assistència sempre ha guiat la meva inspiració en què calia investigar i en especial el perquè. És el que actualment anomenaríem *recerca bedside to benchside* (o de la capçalera del llit a la lleixa del laboratori). De fet, en el meu cas, seria de la capçalera del llit al laboratori d'anàlisi d'imatges de ressonància magnètica (RM). L'any 1987 vaig haver d'abandonar l'assistència clínica per problemes legals de compatibilitzar la plaça assistencial amb la de professora titular d'universitat. No existien les places vinculades per a psicòlegs. Vaig triar la universitat perquè em permetia un temps de dedicació a la recerca que mai no havia tingut a l'hospital. El doctor Antonio Guillamón em va acollir i orientar en l'àrea de coneixement de psicobiologia a Espanya. Els doctors Joan Guàrdia, Joan Maria Malapeira i Antoni Caparrós em donaren totes les facilitats per a la integració a la Universitat de Barcelona.

L'acollida a l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) per part del doctor Joan Rodés i el seu suport continu va ser un impuls important a l'estudi de les relacions cervell-conducta mitjançant la RM. El doctor Màrius Rubiralta va facilitar-me la tasca de recerca amb la instal·lació d'un petit laboratori a la Facultat de Medicina, que, malgrat el reduït espai, ha pogut acollir nombrosos investigadors en formació. Els degans doctor Josep Antoni Bombí, doctora M. Teresa Estrach i doctor Francesc Cardellach m'oferiren oportunitats a la Facultat de Medicina en els àmbits de la docència, la recerca i la gestió.

Ara mateix he de dir que soc una persona afortunada per haver pogut donar forma a totes les idees que m'anaven sorgint durant el temps sobre l'origen i l'evolució de les alteracions cognitives i conductuals de persones que patien malalties neurològiques o psiquiàtriques.

Inicis de la localització

Els inicis de la localització cerebral de funcions mentals podem situar-los en la frenologia. Aquest corrent de pensament feia una proposta de localització estricta no només de funcions cognitives com el llenguatge, sinó fins i tot d'afectives, com la benevolència i la veneració. S'arribaren a definir fins a trenta-set facultats diferents. Es tractava d'una disciplina no científica, ja que la localització de les funcions superiors es fonamentava en la forma del crani. Es considera que el pare de la frenologia va ser Franz Joseph Gall (1758-1828). A Catalunya, hi hagué un reconegut frenòleg: Marià Cubí i Soler (1801-1875), qui va publicar l'any 1837 el llibre *Introducción a la frenología por un catalán*, durant la seva estança a Nova Orleans [1].

La localització cerebral de funcions cognitives amb base científica es desenvolupà fonamentalment al segle XIX. A partir de casos clínics, es varen descriure diversos «centres» en els quals es creia que estaven localitzades les funcions supe-

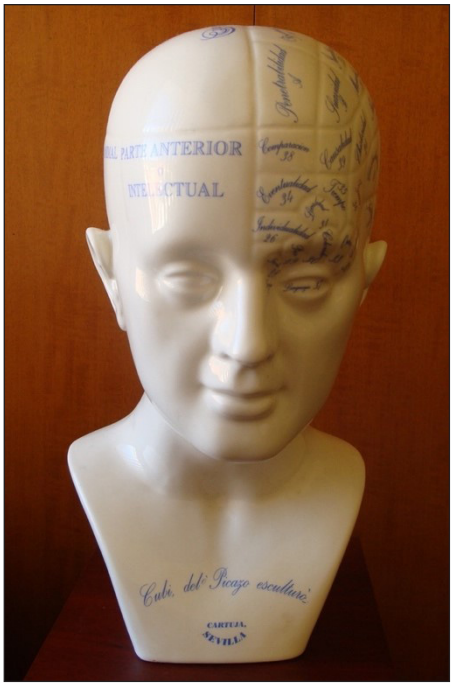


Figura 1. Reproducció del cap frenològic (edició commemorativa del 160è aniversari) encarregat per Marià Cubí i Soler l'any 1845, i esculpit per Picazo, a la fàbrica de ceràmica de La Cartuja de Sevilla durant la seva visita a aquesta ciutat.
Font: Fotografia de l'autora.

riors. Pierre Paul Broca (1824-1880) va descriure la tercera circumvolució frontal com a l'àrea del llenguatge. Posteriorment, Carl Wernicke (1848-1905) va descriure un centre de comprensió del llenguatge al lòbul temporal esquerre i va proposar un model explicatiu per als trastorns del llenguatge o afàsies. Joseph Jules Déjerine (1849-1917) va suggerir que el lòbul parietal també a l'hemisferi esquerre era el centre de la lectura i l'escriptura. Sigmund Freud (1856-1939), conegut com el pare de la psicoanàlisi, va fer aportacions sobre les afàsies i també sobre els trastorns de la percepció coneguts com a *agnòsies*. A grans trets, la localització de lesions en neurologia, especialment degudes a accidents vasculars cerebrals de tipus isquèmic, continua sent de gran utilitat. Actualment, a partir de la localització d'una lesió identificada amb tècniques de neuroimatge es pot predir la simptomatologia cognitiva que un determinat pacient presentarà i, viceversa, a partir de la simptomatologia del pacient es poden fer prediccions de la localització de la lesió. Aquestes aproximacions són els denominats *correlats anatomofuncionals*.

En contra de les esmentades evidències de localització de funcions superiors en àrees concretes del cervell, a principis del segle xx, hi va haver diversos moviments antilocalitzacionistes, el més important va ser encapçalat per Karl Spencer Lashley (1890-1958), prestigiós psicòleg de la Universitat de Harvard, qui, des-

prés d'estar investigant durant molts anys la localització de la memòria tot observant els canvis en l'aprenentatge de laberints que es produïen després de lesionar diverses parts del cervell en rates, va publicar l'article «In search of the engram» l'any 1950 amb la conclusió que la memòria no tenia localització, que es perdia només per lesions massives al cervell, l'anomenat *efecte de massa*. Va ser en aquest context que l'any 1953 el neurocirurgià nord-americà William Beecher Scoville (1906-1984) va extirpar les dues parts medials dels lòbuls temporals del pacient Henry Gustav Molaison (HM) de vint-i-set anys per tractar-li l'epilèpsia que patia. HM després de la intervenció va patir una greu amnèsia que li va produir la incapacitat de recordar de forma permanent el que feia en el seu dia a dia.

Des d'aquell històric moment i fins a l'actualitat, en l'àmbit de la neurocirurgia de l'epilèpsia esdevé indispensable estudiar la relació entre les crisis epilèptiques localitzades a la regió de l'hipocamp i la integritat estructural i funcional d'aquesta estructura per evitar amnèsies postquirúrgiques.

Rellevància de la localització en neurocirurgia

En l'àmbit de la neurocirurgia, la lateralització cerebral del llenguatge ha tingut una alta rellevància per a predir les conseqüències de les intervencions quirúrgiques. Juhn Atsushi Wada va introduir la prova d'inactivació d'un hemisferi cerebral tot usant el procediment de la injecció intracarotídia d'amobarbital sòdic amb la finalitat de localitzar l'hemisferi dominant per al llenguatge. Aquest procediment s'usà posteriorment també per a localitzar la memòria i evitar possibles amnèsies postquirúrgiques [2].

Després d'analitzar més de mil casos de pacients sotmesos al test de Wada, es va poder estimar que només el 2 % de les persones dretanes tenen el llenguatge localitzat a l'hemisferi cerebral dret, mentre que un 30 % de les persones esquerranes poden tenir el llenguatge localitzat en aquest hemisferi. En la pràctica clínica actual el test de Wada es continua administrant sistemàticament als pacients esquerrans que han de ser sotmesos a extirpacions de teixits cerebrals en zones lingüístiques.

Una altra tècnica que es va introduir en l'àmbit de la neurocirurgia va ser la de l'estimulació elèctrica intracranial a fi i efecte d'obtenir localitzacions molt més precises dins l'hemisferi esquerre com la de la capacitat de dir noms. A tall d'anècdota, en persones bilingües mitjançant l'estimulació elèctrica es pot bloquejar l'accés a un nom en una llengua i no pas en una altra.

Les hemisferectomies, o extirpacions parcials d'un hemisferi cerebral, practicades als anys cinquanta per a intentar controlar tumors cerebrals o algunes epilèpsies varen aportar abundant informació sobre la plasticitat cerebral. En concret, sobre la capacitat de l'hemisferi dret per a adquirir funcions pròpies de l'esquerre.

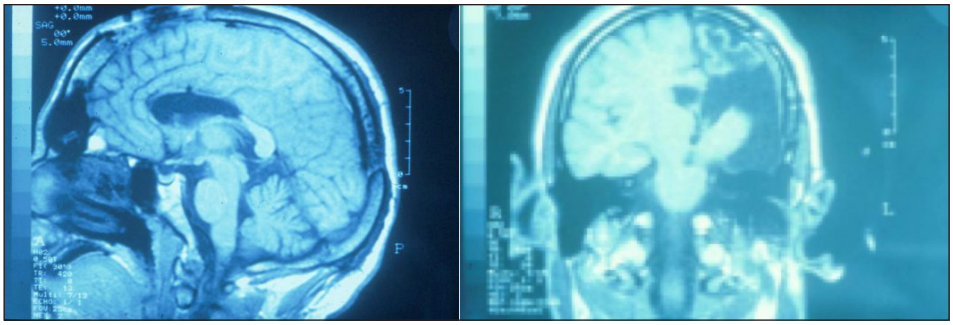


Figura 2. Tractament quirúrgic d'epilèpsies greus sense resposta farmacològica. A l'esquerra, callosotomia dels dos terços anteriors del cos callós; a la dreta, hemisferectomia funcional.
Font: Arxiu de l'autora.

Una altra contribució important a la lateralització de funcions procedent de la neurocirurgia va ser l'estudi dels canvis que s'observaren en els pacients sotmesos a callosotomies (extirpacions parcials o totals del cos callós). El psicòleg nord-americà Roger Wolcott Sperry (1913-1994) va estudiar els efectes de l'anomenat *cervell dividit* en les funcions cognitives. Per exemple, dels conflictes que resultaven entre les dues mans en seleccionar un tipus de vestit, o en les respostes que es produïen en presentar estímuls a l'hemisferi dret o l'hemisferi esquerre mitjançant tècniques de presentació taquistoscòpica d'estímuls, va sorgir la proposta que la consciència està localitzada a l'hemisferi esquerre. L'any 1981 va rebre el Premi Nobel en Fisiologia o Medicina.

Estudis de les lesions cerebrals focals en les grans guerres

L'estudi de les conseqüències de les lesions focals al cervell de persones que havien sobreviscut a ferides de bala va contribuir de forma notable a l'avenç del coneixement de les relacions cervell-conducta i de la capacitat de reorganització cerebral. En la Primera Guerra Mundial, Walther Poppelreuter (1886-1939), l'any 1918, va dissenyar proves psicològiques sensibles per a identificar la pèrdua de funcions del lòbul parietal i occipital. L'avenç més important en l'estudi sistemàtic de lesions focals cerebrals es va produir durant la Segona Guerra Mundial gràcies als estudis sistemàtics del psicòleg rus Aleksander Ramonovich Luria (1902-1977). Luria va dirigir un hospital de neurorehabilitació als Urals amb 400 llits. Va estudiar més de 800 pacients afàsics i els resultats els va publicar al llibre *Traumatic aphasia* l'any 1970 en la versió anglesa. Va destacar en la descripció de la reorganització dels sistemes cerebrals complexos per a suplir els dèficits deguts a lesions focals del cervell. L'Editorial Fontanella (Barcelona) va traduir la majoria dels seus

llibres al castellà dins de la col·lecció «Conducta Humana», entre els quals destaquen *Cerebro y lenguaje*, que era la traducció de *Traumatic aphasia*, *El cerebro en acción*, *La resolución de problemas y sus trastornos*, *Sensación y percepción*, *Atención y memoria*. Aquestes traduccions varen contribuir de forma notable a la consolidació de la neuropsicologia a Catalunya. L'any 1979 es va fundar la Societat Catalana de Neuropsicologia i l'any 1982 es creà a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau la primera secció de neuropsicologia en el Servei de Neurologia [1].

Un abans i un després de la neuroimatge

Totes les aproximacions localitzacionistes d'abans dels anys setanta s'havien fet a partir de dades *post mortem*, d'inferències de les lesions a partir de l'entrada i sortida de les bales (durans les guerres) o a partir de la radiologia simple. La introducció de la tomografia computada (TC) va permetre identificar a grans trets la localització cortical de les lesions atenent a l'hemisferi i lòbuls afectats i també la implicació d'estructures subcorticals, fonamentalment els ganglis basals i el tàlem. La informació massiva de dades de pacients va permetre dissenyar els primers mapes de localització de les afàsies i altres síndromes focals com les apràxies, agnòsies, alèxies, agrafies i acalcúlies. Amb la TC es podia també valorar el grau i predomini lobar de l'atròfia cerebral relacionada amb l'envelliment i les demències.

La ressonància magnètica (RM) pot considerar-se una revolució dels anys vuitanta en l'àmbit de la neuropsicologia. La RM va proporcionar una elevada resolució espacial, va oferir la informació de les lesions cerebrals en els tres plans de l'espai (transversal, sagital i coronal) i va permetre detectar lesions mil·limètriques a la substància blanca produïdes per l'oclusió de vasos cerebrals de mida molt petita. Antonio R. Damasio i Hanna Damasio, de la Universitat d'Iowa, varen publicar un manual de localització cerebral l'any 1989 que permetia transformar la informació visual de la TC o la RM en mapes cerebrals. La informació visual es podia transformar en dades anatòmiques i citoarquitectòniques clàssiques com són les àrees de Broadmann.

Un avenç que cal destacar de la RM és la identificació de lesions a la substància blanca produïdes per desmielinització en l'esclerosi múltiple, o les produïdes pel dany axonal difús en els traumatismes cranioencefàlics, o les degudes a situacions d'anòxia cerebral. La resolució havia augmentat tant que varen començar a identificar-se imatges d'hiperintensitats a la substància blanca de les quals es desconeixia l'origen, es veien al voltant dels ventricles en forma de barret o vorejant els ventricles laterals o en forma rodona al centre semioval. Se les denominà en anglès *rims*, *caps* i, de forma còmica, *ubos* (objectes brillants no identificats, de forma anàloga als ovnis). Finalment, se les denominà *leucoaraiosi* del grec *leuco*

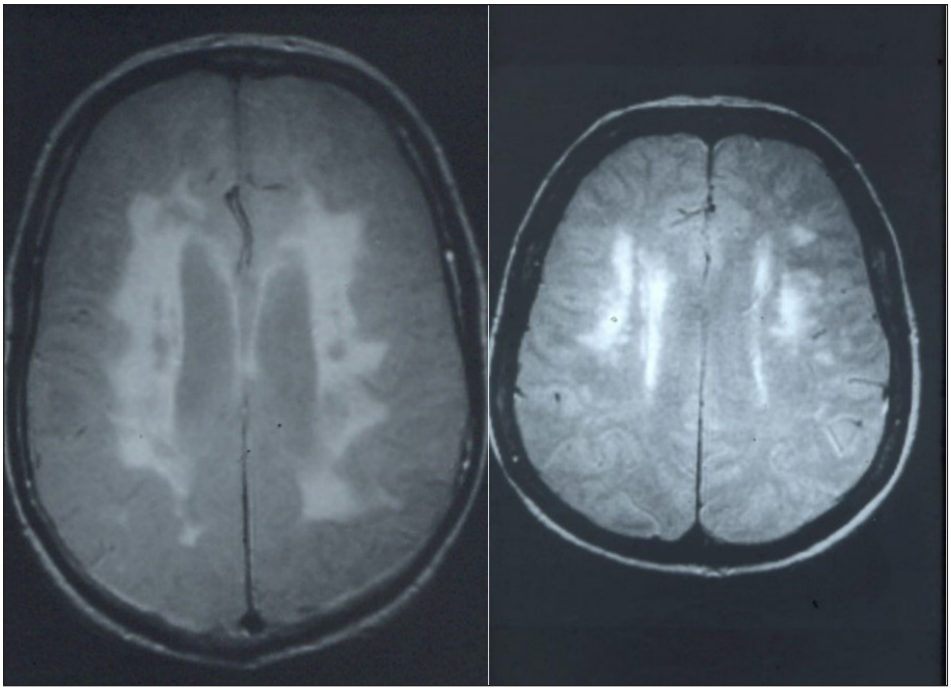


Figura 3. Imatges de RM que mostren leucoaraiosi periventricular al voltant dels ventricles (esquerra) i al centre semioval (dreta).
Font: Arxiu de l'autora.

'blanc' i *araiosi* 'rarefacció'. L'any 1991, vàrem poder establir de forma clara la relació entre aquestes imatges en persones amb factor de risc vascular i el seu alentiment en el processament de la informació complexa [3].

La possibilitat de visualitzar el cos callós i més encara de quantificar-ne la superfície ens va permetre concloure que aquesta estructura madurava fins al voltant dels vint-i-cinc anys, en uns moments en què la neuroanatomia del desenvolupament clàssica i a partir de dades *post mortem* havia proposat que el final de la maduració era al voltant dels dotze anys [4]. En l'àmbit de la patologia, la quantificació de la superfície del cos callós ens permeté proposar aquesta estructura com un molt bon indicador de les seqüeles de dèficits d'atenció i memòria produïts pels traumatismes cranioencefàlics greus [5].

La quantificació d'estructures subcorticals a partir de les imatges de RM va suposar un avenç important per a determinar el paper de l'atròfia de l'hipocamp i dels ganglis basals en l'àmbit dels traumatismes cranials i també de les malalties degeneratives [6-8].

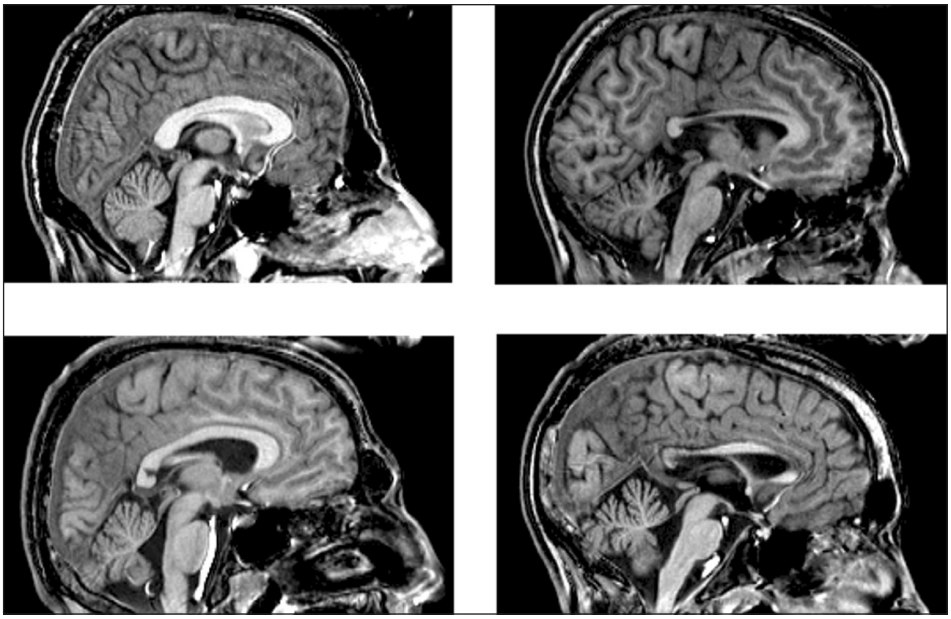


Figura 4. Reducció del cos callós com a conseqüència de traumatismes cranioencefàlics (TCE) greus. A la part superior esquerra, la imatge correspon a una persona control sense antecedents patològics; les altres tres, a persones amb TCE.
Font: Arxiu de l'autora.

Inicis del segle xxi. Què va representar la morfometria basada en vòxel?

La morfometria basada en vòxel (VBM, de l'anglès *voxel-based morphometry*) es va desenvolupar la darrera dècada del segle xx, però va ser àmpliament emprada arreu del món durant la primera dècada del segle xxi. El vòxel es refereix a la unitat mínima d'informació d'una imatge tridimensional, en aquest cas de les imatges de RM. La VBM és un enfocament computacional de la neuroanatomia que mesura les diferències en intensitat o volum locals del teixit cerebral, a través d'una comparació vòxel a vòxel d'imatges cerebrals de grups de persones. L'anàlisi de VBM permet obtenir per segmentació el volum total de substància grisa (SG), substància blanca (SB) i líquid cefalorraquidi (LCR). Aquesta simple mesura ens permet fer una aproximació global de la pèrdua de SB, SG i increment de LCR associats a l'envelliment normal i a les demències.

La VBM permet comparar el volum regional d'un grup de persones afectades per una determinada patologia neurològica o psiquiàtrica respecte d'un grup control aparellat per edat, sexe i escolaritat. Emprant aquesta tècnica, vàrem poder

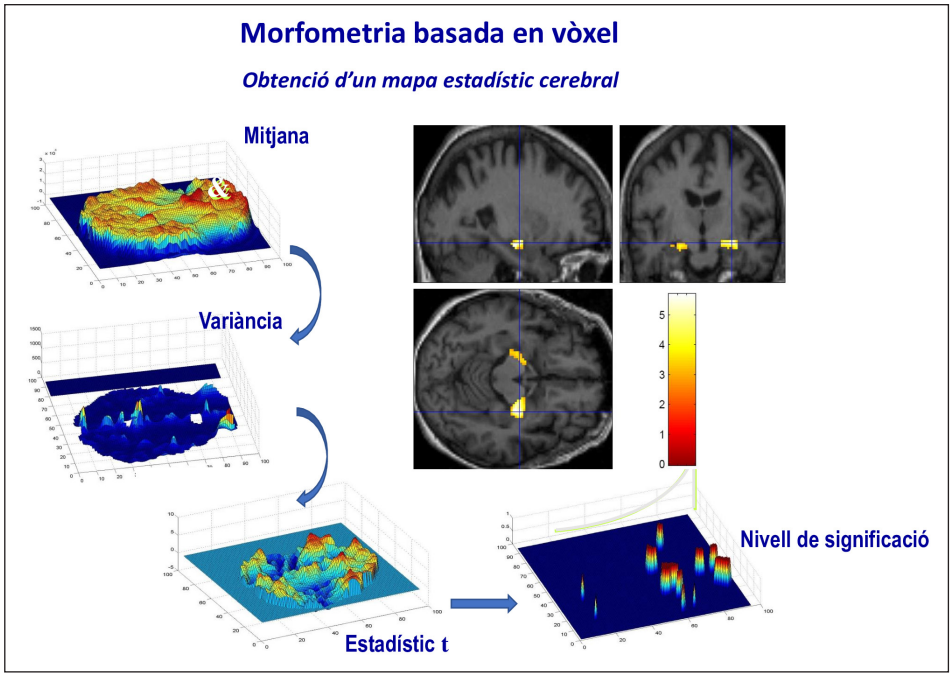


FIGURA 5. Procediment de comparació entre dues mostres (pacients i controls) utilitzant la tècnica de la volumetria basada en vòxel.
FONT: Arxiu de l'autora.

demostrar que els pacients esquizofrènics de primer brot i sense medicació prèvia tenien una disminució del volum de la substància grisa, del tàlem i dels ganglis basals [9].

En les malalties degeneratives, en concret en la malaltia de Parkinson, identificàrem decrements de substància grisa en regions temporoparietals, que eren especialment notables en els qui patien al·lucinacions visuals i tenien valor pronòstic respecte de la progressiva degeneració cortical acompanyada dels corresponents declivis cognitius [10]. Tot emprant aquesta tècnica, també vàrem poder identificar els correlats neuroanatòmics de les alteracions de la memòria, les funcions visuoespacials i la percepció de cares, olors o d'expressió d'emocions en pacients amb Parkinson [11-13].

En l'àmbit del neurodesenvolupament, identificàrem que, malgrat la gran plasticitat descrita durant la infància, els adolescents que havien nascut prematurs i que tenien RM clíniques normals mostraven un decrement de volum que afectava preferentment la substància blanca i explicava el seu alentiment en la resolució de proves cognitives complexes [14].

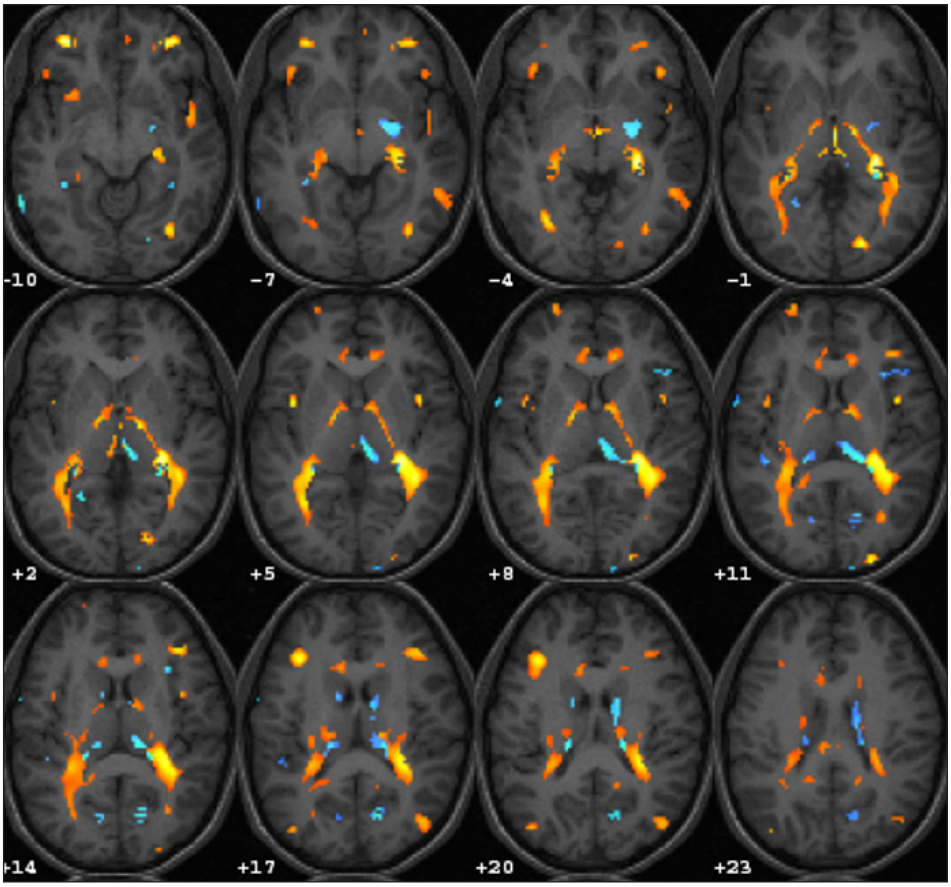


Figura 6. Alteracions estructurals en adolescents que varen néixer prematurs. En color taronja, s'il·lustren decrements de substància blanca i, en color blau, decrements de substància grisa.
Font: Imatge modificada de [14].

En l'àmbit de recerca mundial, la VBM ha permès identificar anomalies cerebrals regionals en totes les patologies en les quals la neuroradiologia estàndard no havia identificat cap alteració. Actualment disposem de dades que caracteritzen els canvis en SB i SG associats a les diferents demències, en les malalties psiquiàtriques majors (esquizofrènia, depressió, trastorn obsessiu compulsiu, psicopatia, etc.), així com en les disfuncions evolutives (dislèxia, discalcúlia, disfèmia). Val a dir que aquesta informació és referent al grup i que no té encara validesa individualment. Ara bé, permet interpretar les alteracions cognitives i conductuals observades clínicament en els pacients.

Un altre avenç destacable que facilità la VBM fou permetre observar els efec-

tes de l'estimulació ambiental en el cervell. Així, es va descriure que els taxistes tenien un increment de substància grisa a l'hipocamp en funció del temps que portaven en l'ofici i que les persones que s'entrenaven fent malabarisme tenien un increment de SG als lòbuls parietals [15, 16].

De forma gairebé paral·lela a la VBM es varen desenvolupar les tècniques d'anàlisi i quantificació de la morfologia dels solcs cerebrals. El desenvolupament de programari lliure com el BrainVISA i similars va permetre identificar alteracions dels solcs en l'esquizofrènia, la qual cosa abonava la hipòtesi etiològica del neurodesenvolupament d'aquesta malaltia [17] i també va permetre identificar anomalies en la profunditat i el volum dels solcs en nens nascuts prematurs [18].

Quantificació del gruix cortical

El desenvolupament del programari FreeSurfer, que és d'accés lliure per als investigadors, va suposar un creixement exponencial de l'estudi de les anomalies cerebrals. El FreeSurfer és un paquet de programari d'imatge cerebral desenvolupat originalment per Bruce Fischl, Anders Dale, Martin Sereno i Doug Greve. A més de proporcionar anàlisis de VBM, aquest programari proporciona la possibilitat d'obtenir la volumetria automàtica de totes les estructures profundes de la substància grisa (tàlem, ganglis basals, hipocamp) i permet una mesura molt interessant: el gruix cortical.

Efectivament, mesurar el gruix cortical facilita l'estudi detallat dels canvis evolutius relacionats amb l'especialització regional que es produeixen durant la infància i l'adolescència. Inicialment, durant els primers anys de vida, s'observa un increment de gruix cortical, seguit d'un decrement important durant l'adolescència. Els decrements corticals estan regulats per les hormones sexuals. La poda neuronal durant l'adolescència està regulada fonamentalment pels receptors d'andrògens [19]. En col·laboració amb el professor Antonio Guillamón, de la UNED (Universitat Nacional d'Educació a Distància), vàrem caracteritzar el cervell de les persones transgènere i els efectes del tractament hormonal en la seva estructura i funció cerebral [20-22].

En l'envelliment i els processos degeneratius, el gruix cortical és una mesura més pura de pèrdua de substància grisa que la VBM, pel fet que no està influenciada pels canvis en els solcs. No totes les regions corticals tenen el mateix ritme de pèrdua de substància grisa. Així mateix, durant l'envelliment hi ha un efecte diferencial de decrement del gruix cortical segons les regions cerebrals i d'acord amb el sexe [23].

En el nostre laboratori, mitjançant estudis de gruix cortical, vàrem corroborar troballes primerenques obtingudes amb VBM. Ara mateix, podem concloure que els trastorns cognitius en la malaltia de Parkinson es poden explicar fonamentalment pels canvis en la substància grisa i no pas per alteracions neuroquímiques

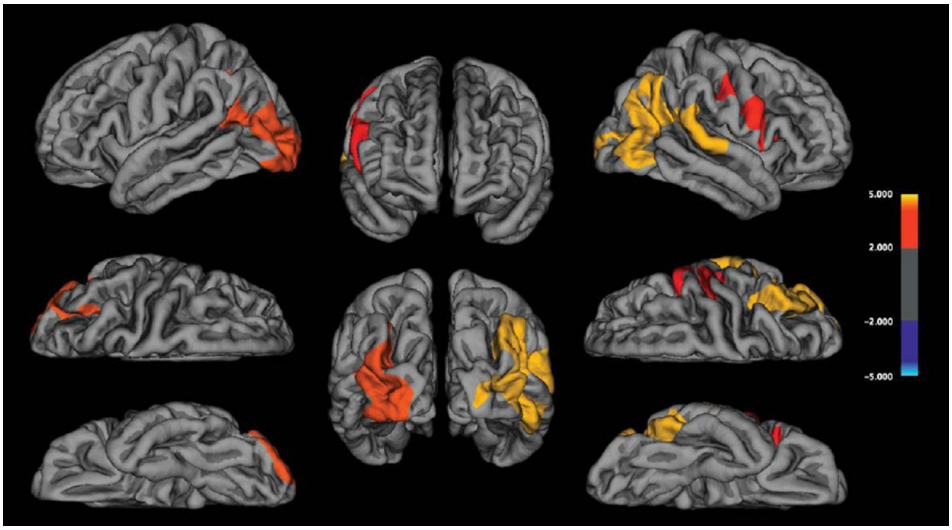


Figura 7. Reduccions del gruix cortical en pacients amb malaltia de Parkinson respecte a controls sans de la mateixa edat.
Font: Imatge modificada de [24].

del circuit frontoestriat, com s'havia postulat als anys vuitanta. Un altre canvi de paradigma respecte dels estudis *post mortem* dels pacients va ser evidenciar que la pèrdua de substància grisa cortical i, en conseqüència, la pèrdua de funcions superiors apareix en les primeres fases de la malaltia i no pas en les darreres. Els nostres estudis en malalts de Parkinson ens han permès concloure que la pèrdua de substància grisa cortical està present des dels primers estadis de la malaltia i explica la davallada cognitiva progressiva [24-27].

D'altra banda, vàrem poder identificar també l'existència de diversos fenotips dins la malaltia. L'aproximació metodològica de la classificació automàtica dels pacients segons el gruix cortical és una aproximació molt més objectiva que la que es fonamenta en les característiques clíniques. Tot emprant l'aproximació denominada *guiada per les dades*, en anglès *data driven*, vàrem identificar tres subtipus de patrons d'atròfia cortical regional que es corresponien a patrons de deteriorament cognitiu i que a més tenien diferent evolució al llarg del temps [28, 29]. Anant enrere en l'evolució de la malaltia, trobem els estadis anomenats *premotors*, que són anteriors al diagnòstic. En aquest sentit, els pacients amb trastorn de conducta associat amb el son REM (IRBD, de l'anglès *idiopathic REM sleep behavior disorder*), tot i que no hagin manifestat encara la malaltia de Parkinson, tenen atròfia cortical en regions cerebrals parietals i occipitals similars a la que s'observa en els pacients amb malaltia de Parkinson ja diagnosticada [30].

El cervell en repòs o en acció: la ressonància magnètica funcional

La ressonància magnètica funcional (RMf) mesura l'activitat cerebral mitjançant la detecció de canvis associats al flux sanguini cerebral regional. Utilitza el contrast depenent del nivell d'oxigen en sang. Els primers estudis de RMf es varen realitzar als inicis dels anys noranta i van demostrar que, segons els estímuls que es presentaven al pacient, s'observaven activacions de regions corticals específiques. Fàcilment es podien observar activacions de les regions occipitals si es presentaven estímuls lluminosos o de les regions corticals motores si es demanava que la persona fes una seqüència de moviments amb els dits.

Els primers estudis de RMf estaven lligats als estímuls externs: des dels més simples fins als més complexos. És a dir, s'observava com s'activaven diverses regions cerebrals mentre s'estava fent una tasca cognitiva de memoritzar cares o paraules, o una tasca perceptiva d'identificar l'orientació de línies, o una tasca d'escoltar narracions. La tasca d'interès per a l'estudi es comparava amb una altra tasca de característiques similars o amb l'estat de repòs. Amb aquests procediments es podien obtenir mapes de regions cerebrals que incrementaven o disminuïen la seva activitat de forma concomitant al processament cognitiu.

En neurociència cognitiva, aquesta aproximació va suposar un avenç en reformular i ampliar el coneixement de les regions cerebrals implicades en la resolució de tasques complexes que s'havien descrit a partir dels models de localització clàssics del segle XIX i principis del XX. En l'àmbit de la clínica, la RMf va suposar poder identificar alteracions regionals del funcionament cerebral en pacients que no tenien cap evidència de lesions estructurals en les imatges de RM convencionals. Així, per exemple, vàrem trobar alteracions d'activació en pacients amb traumatismes cranioencefàlics difusos sense lesions a la RM clínica, mentre realitzaven tasques de memòria de treball [31, 32] i en pacients esquizofrènics [33]. També identificàrem activacions cerebrals compensatòries contralaterals a les alteracions estructurals en nens prematurs [34].

Cal esmentar la rellevància que va tenir la RMf per a poder identificar la preservació de la codificació del llenguatge en persones que erròniament estaven diagnosticades d'estat vegetatiu. El diagnòstic d'estat vegetatiu es fa per exploració clínica. Els pacients tenen preservats els cicles son-vigília i la capacitat d'obrir espontàniament els ulls, però no mostren cap evidència d'activitat cortical conscient. La RMf va demostrar per primera vegada que el 40 % dels pacients diagnosticats d'estat vegetatiu en realitat haurien de ser diagnosticats d'estat de mínima consciència, donat que, quan senten llenguatge, poden activar les àrees corticals corresponents a aquesta funció. I més encara, alguns pacients són capaços de modular el seu cervell per donar respostes de sí o no referents a la seva vida o benestar. En un futur, o bé la RMf o bé alternatives com els potencials evocats utilitzant

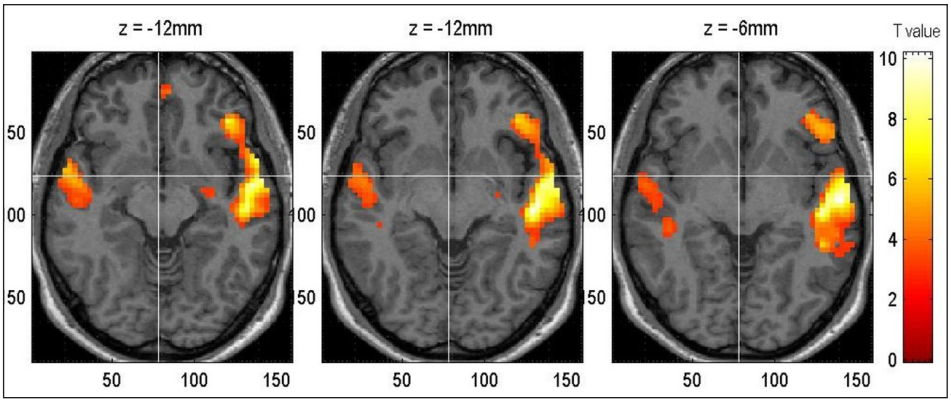


Figura 8. Prova de ressonància magnètica funcional per a valorar el grau d'activació cortical en pacients en estat vegetatiu mentre escolten narracions d'historietes. La imatge mostra un patró normal d'activació preferent de l'hemisferi esquerre (costat dret de la figura) en regions temporals i frontals. Font: Imatge dissenyada per Davinia Fernández-Espejo al Laboratori d'Anàlisi de Neuroimatge de la Unitat de Psicologia Mèdica del Departament de Medicina de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de la Universitat de Barcelona.

tècniques d'electroencefalograma (EEG) mòbils podrien facilitar que aquestes persones es poguessin comunicar amb el món extern o fins i tot expressar opinions sobre les seves ganes o no de viure [35].

La RMf relacionada amb una tasca concreta ràpidament va ser desplaçada pels estudis de les xarxes cerebrals que s'identificaven en repòs. Els estudis anomenats *de RMf en repòs* permeten adquirir informació del cervell mentre la persona està desperta, però amb la instrucció de no fer res. Amb aquest senzill procediment, que té una adquisició d'uns deu minuts, es varen caracteritzar les anomenades *xarxes de connectivitat intrínseques*, altament replicables entre les diferents persones, grups i centres. En repòs, fonamentalment es poden identificar set xarxes. Entre aquestes, la que va tenir més ressò va ser la xarxa anomenada *per defecte*, que implica bilateralment el lòbul prefrontal medial, el precúneus, la circumvolució cingular posterior i el lòbul parietal inferior. És la xarxa que està més activada quan es dona la instrucció de no fer res i correlaciona de forma inversa amb la xarxa de l'atenció voluntària a estímuls, que té una localització parietofrontal dorsolateral. La xarxa per defecte s'ha anomenat també *xarxa de la introspecció*. Ha estat rellevant perquè s'ha trobat alterada inicialment en la malaltia d'Alzheimer i posteriorment en altres malalties. La xarxa per defecte està en relació amb les alteracions cognitives associades a l'envelliment normal [36], a la malaltia de Parkinson [37, 38] i als traumatismes cranioencefàlics greus [39]. Les disfuncions en diverses xarxes es poden relacionar amb patrons distints d'alteracions cognitives.

La nova era: la connectòmica

L'anomenat *connectoma* consisteix en la configuració de mapes de connexions estructurals o interaccions funcionals entre àrees del cervell. L'evolució de l'anàlisi del connectoma va portar a l'aplicació de l'anomenada *teoria de grafs* a les interconnexions cerebrals, que permet l'estudi de les característiques d'una xarxa. Per exemple, la teoria de grafs pot ser emprada per a estudiar subagrupacions dins d'una xarxa cerebral per identificar els nodes que estan altament interconnectats o per a investigar l'eficiència total de la xarxa.

Les tècniques d'imatge per tensor de difusió (DTI, de l'anglès *diffusion tensor imaging*) varen ser una primera aproximació per a objectivar el paper de les alteracions dels fascicles cerebrals en l'alentiment del processament mental associades a l'envelliment o a lesions a la substància blanca. El traumatisme cranioencefàlic greu també afecta de forma predominant la substància blanca. Malgrat que alguns pacients no tenen lesions objectivables en la RM clínica, poden estar en coma, en estat vegetatiu o en estat de mínima consciència. Si surten d'aquests estats, sovint presenten alteracions persistents de l'atenció, la memòria, la velocitat del processament cerebral i de les anomenades *funcions executives* (incapacitat de planificació, de dirigir conductes a voluntat), també greus alteracions conductuals (impulsivitat, agressivitat, addiccions, desinhibició, etc.). Aquest conjunt d'alteracions sovint són conseqüència de desconnexions entre regions cerebrals que regulen la conducta i la cognició. Les alteracions en els paràmetres d'anisotropia fraccional (AF) i de difusivitat mitjana (DM) obtingues amb la DTI varen poder evidenciar el paper de les alteracions de la connectivitat cerebral en aquestes patologies.

L'any 2008 es varen publicar resultats molt interessants en els quals es podia determinar la maduració cerebral dels principals fascicles cerebrals durant la infància i l'adolescència. Les dades varen suposar una mesura objectiva d'aquests processos més enllà del que es coneixia per estudis procedents d'anàlisis *post mortem* [40].

A partir de l'estimació estadística de les connexions entre regions cerebrals anomenades *nodes* es varen identificar quins eren els nodes més rellevants [41]. D'aquests tipus d'aproximacions va emergir el concepte de *concentrador* (*hub*) aplicat als nodes cerebrals que tenen més connexions. En un estudi fet amb voluntaris sans d'edat avançada, vàrem trobar que el grau de connectivitat dels nodes més altament i eficaçment connectats, anomenats *club de rics* (*rich club*), està associat al decrement de les funcions cognitives globals i de les funcions executives [42].

Pel que fa a la connectivitat funcional, els estudis inicials de RMf es caracteritzaven per identificar un petit nombre de mapes espacials a gran escala. Posteriorment, van aparèixer les aproximacions de connectòmica funcional que estudiaven la connectivitat a partir d'un gran nombre de *nodes* (regions cerebrals funcionals o

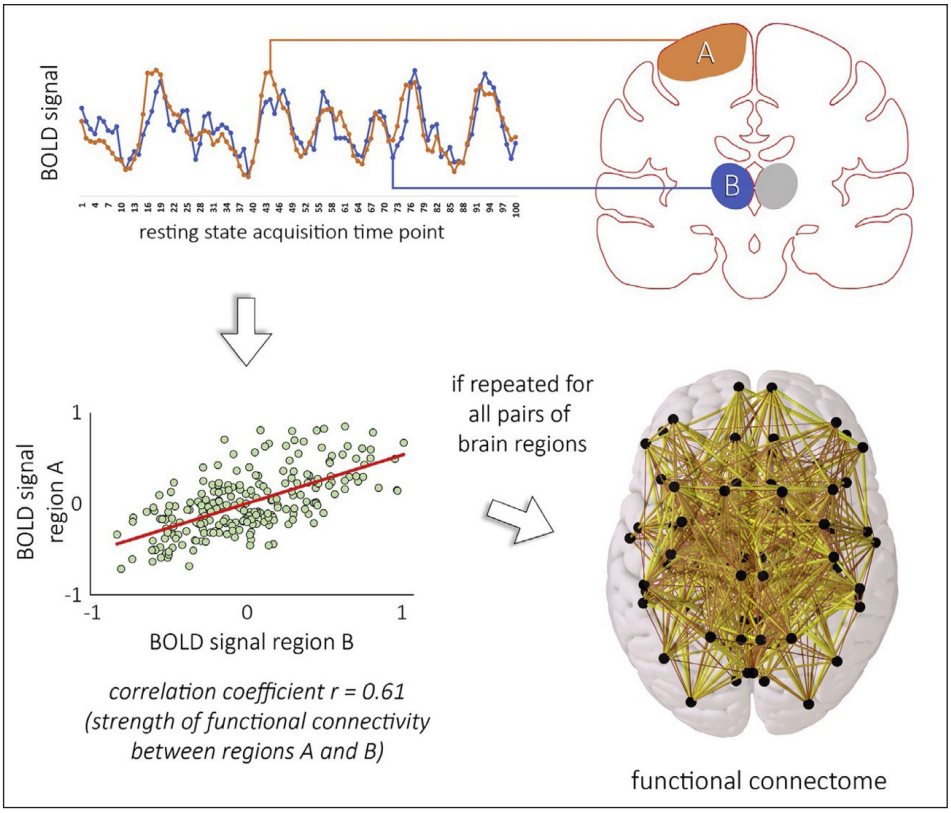


FIGURA 9. Procediment per a obtenir un mapa de connectivitat funcional (connectoma) a partir de parells de nodes.
FONT: Imatge modificada de [43].

estructuralment diferents) tot estimant les connexions entre aquests nodes per eixos de la xarxa. Els eixos es determinen per la força de les connexions entre parells de nodes. La generació de nodes funcionals es fa a partir dels vòxels sobre la base de les similituds de les sèries temporals. Aquest procediment genera un gran nombre de parcel·les no superposades. Una altra aproximació de generar nodes és utilitzar l'anàlisi de components independents que proporciona mapes espacials. La connectivitat funcional es pot fer des d'un node o d'una regió cerebral (que anomenem *sement*) fins a un altre node o regió. El procediment es diu *anàlisi basada en sements*. També es pot analitzar la connexió des d'una regió sement a tot el cervell [43].

Pel que fa a l'aplicació, les característiques de connectivitat funcional, per exemple, poden predir el sexe en el 87 % dels casos i s'han identificat 24 eixos fortament relacionats amb el quocient d'intel·ligència [44, 45].

Una aplicació clínica important de les tècniques de connectivitat és la de poder ser utilitzades com a eina diagnòstica, o de complement diagnòstic, en les malalties degeneratives o psiquiàtriques. Una primera aproximació, per exemple, seria la de poder diferenciar entre pacients i controls sans, una segona aproximació seria la de diferenciar entre pacients amb alteracions cognitives o sense i, finalment, l'altra aproximació seria la de fer un diagnòstic diferencial entre dues patologies molt similars. Així, tot emprant la RMf en repòs i amb aproximacions d'aprenentatge supervisat, es van poder classificar correctament el 80 % dels pacients amb malaltia de Parkinson amb trastorn cognitiu o sense [46]. La mateixa aproximació d'aprenentatge supervisat es pot usar amb les anàlisis de connectivitat estructural a partir de DTI. Per exemple, la tractografia probabilística pot diferenciar correctament amb una precisió del 78 % pacients amb malaltia de Parkinson idiopàtica de pacients amb el parkinsonisme denominat *atrofia multisistèmica* [47].

Present i futur: la rellevància dels consorcis internacionals

Els instituts de neurociències dels National Institutes of Health dels Estats Units l'any 2009 varen llançar una convocatòria amb un cost de quaranta milions de dòlars dirigida a caracteritzar el connectoma humà i la seva variabilitat tot usant mètodes de neuroimatge. La finalitat era doble: d'una banda, accelerar les tecnologies de neuroimatge i, de l'altra, aplicar els avenços en adults sans. Es varen subvencionar dos projectes: un liderat per les universitats de Washington, Minnesota i Oxford (consorci WU-Minn HCP) i l'altre liderat pel Massachusetts General Hospital amb la Universitat de Harvard i la Universitat de Califòrnia (projecte Harvard/MGH-UCLA) (*http:// www.neurosciencebluepint.nih.gov/connectome/*).

Els objectius del consorci WU-Minn HCP, liderat pel doctor David Van Essen i el doctor Kamil Uğurbil, eren caracteritzar la connectivitat cerebral humana i la seva funció en una població de 1.200 adults sans. Es tractava de relacionar els circuits cerebrals amb la genètica, la conducta i la cognició. La mostra seleccionada foren adults entre 22 i 35 anys, que incloïen bessons monozigòtics, dizigòtics i germans no bessons. Aquest procediment optimitzava la determinació de l'heretabilitat. Es varen adquirir dades de RM estructural, difusió, ressonància magnètica funcional en repòs i amb tasca. La combinació d'aquestes tècniques fou anomenada *aproximació multimodal de RM* [48, 49].

El WU-Minn Human Connectome Project va crear la base de dades ConnectomeDB. La base de dades ConnectomeDB (*https://db.humanconnectome.org*) es va crear a efectes de disseminar les dades recollides de connectivitat i associar-les a dades demogràfiques i cognitives. Les dades d'imatge estan a lliure disposició per als investigadors que acceptin els termes d'ús, però les dades conductuals estan encara restringides a alguns investigadors qualificats. L'abril del 2015, ja hi

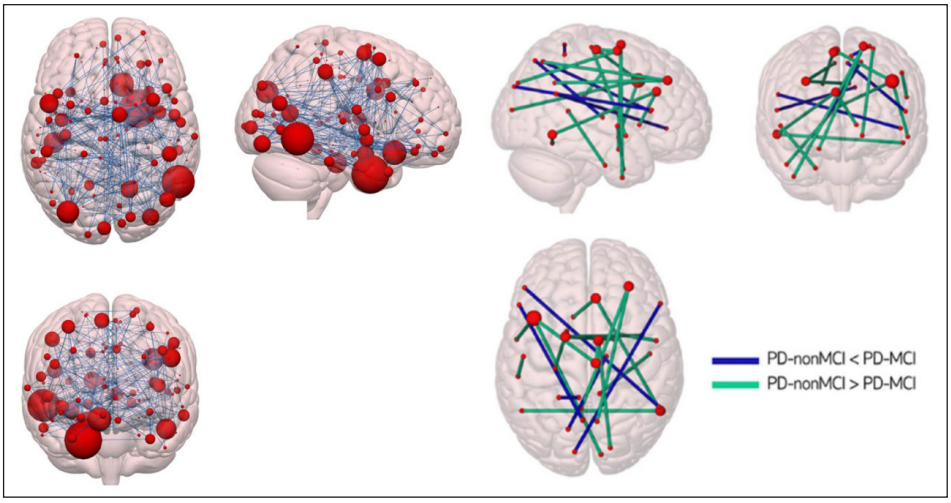


FIGURA 10. Procediment de l'aprenentatge supervisat. A l'esquerra, els nodes i eixos que més diferencien els pacients amb malaltia de Parkinson amb deteriorament cognitiu lleu i sense. A la dreta, la selecció final dels trets que són més capaços d'identificar de manera individual la pertinència a un grup o un altre grup.
FONT: Imatge modificada de [46].

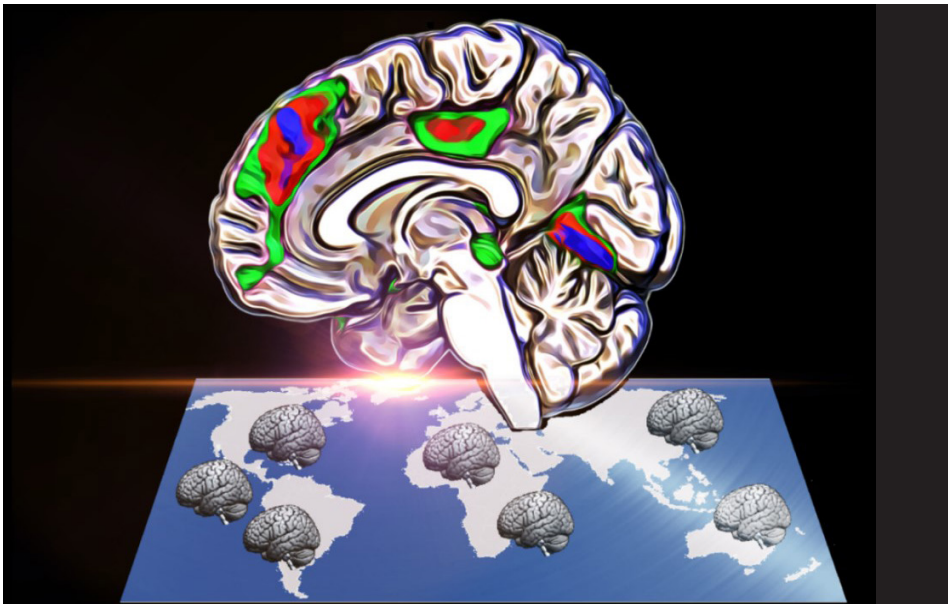


FIGURA 11. Col·laboracions en l'àmbit internacional per a compartir dades d'imatges de ressonància magnètica (IRM).
FONT: Imatge modificada de [50].

Taula 1
Principals consorcis internacionals i bancs de dades de ressonància magnètica

Consorci	*Pàgina web*
Connectoma	*http://www.humanconnectomeproject.org/*
Malaltia d'Alzheimer	*http://adni.loni.usc.edu/*
Malaltia de Parkinson	*https://www.ppmi-info.org/about-ppmi/*
Psiquiatria	*http://enigma.ini.usc.edu/publications/publications/the-enigma-consortium-in-review*
UK Biobank	*https://www.ukbiobank.ac.uk/*
Afàsia	*https://www.ucl.ac.uk/ploras/*

Font: Elaboració de l'autora.

havien tingut accés 1.900 investigadors de 57 països [51]. Es van creant dia a dia consorcis internacionals per compartir els bancs de dades de neuroimatge. Això, juntament amb el desenvolupament de les tècniques multimodals de neuroimatge combinant dades estructurals i funcionals i dades adquirides amb tomografia per emissió de positrons (PET, de l'anglès *positron emission tomography*), fa pensar en un futur creixement exponencial del coneixement del cervell normal i patològic que, sens dubte, contribuirà al diagnòstic de les malalties neurològiques i psiquiàtriques i també permetrà monitorar de forma adequada els efectes dels tractaments farmacològics i conductuals.

Finalment, cal esmentar que un altre avenç molt rellevant és l'existència una plataforma lliure adreçada a les dades massives anomenada *Neuroimaging PheWAS (Phenome-Wide Association Study*). Aquesta plataforma permet lligar la informació genètica amb la informació de neuroimatge i és aplicable a tota la població tant si tenen patologies que afecten el sistema nerviós central com si no [52].

Conclusions

Al segle xix i primera meitat del segle xx ja s'havia proposat que les funcions cognitives complexes estaven localitzades en el cervell. Les evidències procedien de l'estudi de les conseqüències de lesions cerebrals focals en pacients neurològics i neuroquirúrgics. En aparèixer les tècniques de neuroimatge als anys setanta i vuitanta, se'n va qüestionar la utilitat en les malalties psiquiàtriques pel fet de la impossibilitat de detectar anomalies. Els constants progressos a finals dels noranta i principis del segle xxi en l'adquisició i anàlisi de dades del cervell va implicar un retorn al localitzacionisme com a conseqüència de la identificació d'anomalies

estructurals i funcionals que afectaven regions cerebrals específiques en els trastorns psiquiàtrics, les malalties degeneratives i les disfuncions del desenvolupament. L'aparició de la connectòmica ha suposat la possibilitat d'obtenir mapes dels cervells normals i anormals per tal d'establir-ne diferències. Per a comprendre les malalties, cal establir els patrons normals. Amb la connectòmica no només s'està caracteritzant el cervell normal, sinó que l'aproximació permet posar en evidència les característiques del cervell que expliquen la percepció de gènere, la personalitat, la intel·ligència i les habilitats específiques. Finalment, s'ha palesat la utilitat de les tècniques de neuroimatge per al diagnòstic diferencial i les possibilitats de monitorar els efectes dels tractaments farmacològics i conductuals. Amb l'alliberament dels bancs de dades d'imatges de cervells normals i patològics a escala internacional, es pot preveure un progrés exponencial en el coneixement de l'estructura i la funció del cervell normal i patològic. Tot plegat promet un futur esperançador. La medicina personalitzada basada en neuroimatge està treballant molt de pressa per caracteritzar els trastorns cerebrals i la seva evolució per tal d'oferir un tractament individualitzat a les persones afectades per malalties degeneratives i les mal anomenades *malalties mentals*.

Agraïments

En primer lloc, dono les gràcies al doctor Ramon Bartrons, que em va proposar com a membre numerària de l'IEC, un gran honor per a mi, encara que no tinc clar si prou merescut. També a tots els membres numeraris que em varen donar confiança amb el seu vot.

De la meva trajectòria professional, he d'agrair la formació i les oportunitats a moltes persones. Al doctor Adolf Tobeña, de la Facultat de Medicina de la UAB, que em permeté integrar-me com a becària FPI al Departament de Psicologia Mèdica i em va dirigir la tesi doctoral. Als doctors Josep M. Vendrell i Josep M. Grau Veciana, de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, que varen fer possible la meva contractació com a adjunta del Servei de Neurologia.

Mereixen el meu reconeixement i estima totes les persones que varen triar fer la tesi doctoral amb mi. Amb elles vàrem créixer conjuntament tot intentant avançar en el món de la ciència. Són: Javier Oltra, Anna Inguanzo Pons, Anna Campabadal Delgado, Carme Uribe, Alexandra Abós Ortega, Anna Isabel Garcia Diaz, Nelly Padilla, Roser Sala Llonch, Hugo C. Baggio, Leire Zubiaurre Elorza, Eva M. Palacios Martínez, Núria Pujol, Gemma Escartín Martí, Joana Braga Pereira, Jordi Ortiz Gil, Davinia Fernández Espejo, Nuria Segarra Martínez, Sara Soria Pastor, Cristina Sánchez-Castañeda, Naroa Ibarretxe Bilbao, Rocío Sánchez-Carrión Abascal, Giusepina Rametti, Blanca Ramírez Ruiz, Mónica Giménez Navarro, Teresa Roig Rovira, Mar Ariza González, M. Ester González Aguado, Montserrat Juncadella Puig, Cris-

tina Mañeru Zunzarren, David Bartrés Faz, Catalina Verger Maestre, M. Antonia Parcet Ibars, Carmen García Sánchez, Joan Deus Yela, Maria Mataró Serrat, M. Ángeles Jurado Luque, Mercè Jódar Vicente, Juan Carlos Sanz de la Torre, Olga Bruna Rabassa, Pere Vendrell Gómez, Jesús Pujol Nuez, Montserrat Pérez Pamies, Armando Estévez González i María Ángeles Mayor Cinca.

Vaig tenir i tinc companys de feina que m'han acompanyat sempre i m'han ofert el seu suport. Primer, al Servei de Neurologia, a més dels esmentats, els doctors Josep L. Martí Vilalta, Jesús Pujol, Adrià Arboix, la doctora Irene Litvan i les senyores M. Àngels Olivé i Marta Güell, i a la universitat, les doctores Anna Adan, Imma Clemente, Bàrbara Segura i Roser Pueyo.

De manera molt especial, estic enormement agraïda al meu marit, Pere Vendrell, amb qui hem compartit tota la trajectòria científica i personal durant quaranta-dos anys. Sense ell, no hauria pogut avançar en temps difícils i anar superant reptes.

I, finalment, he de demanar perdó a tota la meva família, en especial al meu fill, Genís, pels efectes col·laterals de la meva addició a la feina.

Referències bibliogràfiques

[1] Junqué Plaja, C.; Vendrell Gómez, P. (2011). «Història de la neuropsicologia catalana». A: Arboix, A.; Gironell, A.; Fàbregues, O.; Font, M. A.; Izquierdo, J.; Krupinski, J.; Martínez, S.; Fabregat, N. *Història de la neurologia catalana*. Barcelona: Societat Catalana de Neurologia, p. 211-221.

[2] Junqué, C.; Barroso, J. (1995). *Neuropsicología*. Madrid: Síntesis.

[3] Junqué, C.; Pujol, J.; Vendrell, P.; Bruna, O.; Jodar, M.; Ribas, J. C.; Viñas, J.; Capdevila, A.; Martí-Vilalta, J. L. (1990). «Leuko-araiosis on magnetic resonance imaging and speed of mental processin». *Archives of Neurology*, 47, p. 151-156.

[4] Pujol, J.; Vendrell, P.; Junqué, C.; Martí-Vilalta, J. L.; Capdevila, A. (1993). «When does human brain development end? Evidence of corpus callosum growth up to adulthood». *Annals of Neurology*, 34, p. 71-75.

[5] Verger, K.; Junqué, C.; Levin, H. S.; Jurado, M. A.; Pérez-Gómez, M.; Bartrés-Faz, D. (2001). «Correlation of atrophy measures on MRI with neuropsychological sequelae in children and adolescents with traumatic brain injury». *Brain Injury*, 15, p. 211-221.

[6] Junqué, C.; Ramírez-Ruiz, B.; Tolosa, E.; Summerfield, C.; Martí, M. J.; Pastor, P.; Gómez-Ansón, B.; Mercader, J. M. (2005). «Amygdalar and hippocampal MRI volumetric reductions in Parkinson's disease with dementia». *Movement Disorders*, 20, p. 540-544.

[7] Serra-Grabulosa, J. M.; Junqué, C.; Verger, K.; Salgado-Pineda, P.; Mañeru, C.; Mercader, J. M. (2005). «Cerebral correlates of declarative memory dysfunctions in early traumatic brain injury». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76, p. 129-131.

[8] Pereira, J. B.; Junqué, C.; Bartrés-Faz, D.; Ramírez-Ruiz, B.; Martí, M. J.; Tolosa, E. (2013). «Regional vulnerability of hippocampal subfields and memory deficits in Parkinson's disease». *Hippocampus*, 23, p. 720-728.

[9] Salgado-Pineda, P.; Baeza, I.; Pérez-Gómez, M.; Vendrell, P.; Junqué, C.; Bargalló, N.; Bernardo, M. (2003). «Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients». *Neuroimage*, 19, p. 365-375.

[10] Ibarretxe-Bilbao, N.; Ramírez-Ruiz, B.; Junqué, C.; Martí, M. J.; Valldeoriola, F.; Bargalló, N.; Juanes, S.; Tolosa, E. (2010). «Differential progression of brain atrophy in Parkinson's disease with and without visual hallucinations». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatr*y, 81, p. 650-657.

[11] Summerfield, C.; Junqué, C.; Tolosa, E.; Salgado-Pineda, P.; Gómez-Ansón, B.; Martí, M. J.; Pastor, P.; Ramírez-Ruíz, B.; Mercader, J. (2005). «Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study». *Archives of Neurology*, 62, p. 281-285.

[12] Ibarretxe-Bilbao, N.; Junqué, C.; Tolosa, E.; Martí, M. J.; Valldeoriola, F.; Bargalló, N.; Zarei, M. (2009). «Neuroanatomical correlates of impaired decision-making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease». *European Journal of Neurosciences*, 30, p. 1162-1171.

[13] Pereira, J. B.; Junqué, C.; Martí, M. J.; Ramírez-Ruiz, B.; Bargalló, N.; Tolosa, E. (2009). «Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuoperceptual impairment in Parkinson's disease». *Movement Disorders*, 15, p. 1193-1199.

[14] Giménez, M.; Junqué, C.; Narberhaus, A.; Bargalló, N.; Botet, F.; Mercader, J. M. (2006). «White matter volume and concentration reductions in adolescents with history of very preterm birth: a voxel-based morphometry study». *Neuroimage,* 32, p. 1485-1498.

[15] Draganski, B.; Gaser, C.; Busch, V.; Schuierer, G.; Bogdahn, U.; May, A. (2004). «Changes in grey matter induced by training». *Nature*, 427, p. 311-312.

[16] Maguire, E. A.; Gadian, D. G.; Johnsrude, I. S.; Good, C. D.; Ashburner, J.; Frackowiak, R. S.; Frith, C. D. (2000). «Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers». *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, 97, p. 4398-4403.

[17] Rametti, G.; Junqué, C.; Bartrés-Faz, D.; Zubiaurre-Elorza, L.; Catalán, R.; Penadés, R.; Bargalló, N.; Bernardo, M. (2010). «Anterior cingulate and paracingulate sulci morphology in patients with schizophrenia». *Schizophrenia Research,* 121, p. 66-74.

[18] Giménez, M.; Junqué, C.; Vendrell, P.; Narberhaus, A.; Bargalló, N.; Botet, F.; Mercader, J. M. (2006). «Abnormal orbitofrontal development due to prematurity». *Neurology*, 67, p. 1818-1822.

[19] Raznahan, A.; Lee, Y.; Stidd, R.; Long, R.; Greenstein, D.; Clasen, L.; Addington, A.; Gogtay, N.; Rapoport, J. L.; Giedd, J. N. (2010). «Longitudinally mapping the influence of sex and androgen signaling on the dynamics of human cortical maturation in adolescence». *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, 107, p. 16988-16993.

[20] Guillamon, A.; Junqué, C.; Gómez-Gil, E. (2016). «A review of the status of brain structure research in transsexualism». *Archives of Sexual Behavior*, 45, p. 1615-1648.
[21] Uribe, C.; Junqué, C.; Gómez-Gil, E.; Abós, A.; Mueller, S. C.; Guillamon, A. (2020). «Brain network interactions in transgender individuals with gender incongruence». *Neuroimage,* 211, p. 116613.
[22] Guillamon, A. (2021). *Identidad de género*: *Una aproximación psicobiológica*. Madrid: Sanz y Torres.
[23] Sowell, E. R.; Peterson, B. S.; Thompson, P. M.; Welcome, S. E.; Henkenius, A. L.; Toga, A. W. (2003). «Mapping cortical change across the human life span». *Nature Neurosciences*, 6, p. 309-315.
[24] Pereira, J. B.; Ibarretxe-Bilbao, N.; Martí, M. J.; Compta, Y.; Junqué, C.; Bargalló, N.; Tolosa, E. (2012). «Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson's disease by voxel-based morphometry; cortical folding; and cortical thickness». *Human Brain Mapping*, p. 2521-2534.
[25] Ibarretxe-Bilbao, N.; Junqué, C.; Segura, B.; Baggio, H. C.; Martí, M. J.; Valldeoriola, F.; Bargalló, N.; Tolosa. E. (2012). «Progression of cortical thinning in early Parkinson's disease». *Movement Disorders*, 27, p. 1746-1753.
[26] Segura, B.; Baggio, H. C.; Martí, M. J.; Valldeoriola, F.; Compta, Y.; García-Díaz, A. I.; Vendrell, P.; Bargalló, N.; Tolosa, E.; Junqué, C. (2014). «Cortical thinning associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease». *Movement Disorders*, 29, p. 1495-1503.
[27] García-Díaz, A. I.; Segura, B.; Baggio, H. C.; Uribe, C.; Campabadal, A.; Abós, A.; Martí, M. J.; Valldeoriola, F.; Compta, Y.; Bargalló, N.; Junqué, C. (2018). «Cortical thinning correlates of changes in visuospatial and visuoperceptual performance in Parkinson's disease: A 4-year follow-up». *Parkinsonism and Related Disorders*, 46, p. 62-68.
[28] Uribe, C.; Segura, B.; Baggio, H. C.; Abós, A.; García-Díaz, A. I.; Campabadal, A.; Martí, M. J.; Valldeoriola, F.; Compta, Y.; Tolosa, E.; Junqué, C. (2018). «Cortical atrophy patterns in early Parkinson's disease patients using hierarchical cluster analysis». *Parkinsonism and Related Disorders*, 50, p. 3-9.
[29] Uribe, C.; Segura, B.; Baggio, H. C.; Abós, A.; García-Díaz, A. I.; Campabadal, A.; Martí, M. J.; Valldeoriola, F.; Compta, Y.; Bargalló, N.; Junqué, C. (2019). «Progression of Parkinson's disease patients' subtypes based on cortical thinning: 4-year follow-up». *Parkinsonism and Related Disorders*, 64, p. 286-292.
[30] Campabadal, A.; Segura, B.; Junqué, C.; Iranzo, A. (2021). «Structural and functional magnetic resonance imaging in isolated REM sleep behavior disorder: A systematic review of studies using neuroimaging software». *Sleep Medicine Review*, 59, p. 101495.
[31] Sánchez-Carrión, R.; Gómez, P. V.; Junqué, C.; Fernández-Espejo, D.; Falcón, C.; Bargalló, N.; Roig-Rovira, T.; Enseñat-Cantallops, A.; Bernabeu, M. (2008). «Frontal hypoactivation on functional magnetic resonance imaging in working memory after severe diffuse traumatic brain injury». *Journal of Neurotrauma*, 25, p. 479-494.
[32] Palacios, E. M.; Sala-Llonch, R.; Junqué, C.; Roig, T.; Tormos, J. M.; Bar-

galló, N.; Vendrell, P. (2012). «White matter integrity related to functional working memory networks on traumatic brain injury». *Neurology*, 78, p. 852-860.

[33] Salgado-Pineda, P.; Junqué, C.; Vendrell, P.; Baeza, I.; Bargalló, N.; Falcón, C.; Bernardo, M. (2004). «Decreased cerebral activation during CPT performance: Structural and functional deficits in schizophrenic patients». *Neuroimage*, 21, p. 840-847.

[34] Giménez, M.; Junqué, C.; Vendrell, P.; Caldú, X.; Narberhaus, A.; Bargalló, N.; Falcón, C.; Botet, F.; Mercader, J. M. (2005). «Hippocampal functional magnetic resonance imaging during a face-name learning task in adolescents with antecedents of prematurity». *Neuroimage*, 25, p. 561-569.

[35] Fernández-Espejo, D.; Owen, A. M. (2013). «Detecting awareness after severe brain injury». *Nature Review in Neuroscience*, 4, p. 801-809.

[36] Sala-Llonch, R.; Junqué, C.; Arenaza-Urquijo, E. M.; Vidal-Piñeiro, D.; Valls-Pedret, C.; Palacios, E. M.; Domènech, S.; Salvà, A.; Bargalló, N.; Bartrés-Faz, D. (2014). «Changes in whole-brain functional networks and memory performance in aging». *Neurobiology of Aging*, 35, p. 2193-2202.

[37] Baggio, H. C.; Sala-Llonch, R.; Segura, B.; Martí, M. J.; Valldeoriola, F.; Compta, Y.; Tolosa, E.; Junqué, C. (2014). «Functional brain networks and cognitive deficits in Parkinson's disease». *Human Brain Mapping*, 35, p. 4620-4634.

[38] Baggio, H. C.; Segura, B.; Sala-Llonch, R.; Martí, M. J.; Valldeoriola, F.; Compta, Y.; Tolosa, E.; Junqué, C. (2015). «Cognitive impairment and resting-state network connectivity in Parkinson's disease». *Human Brain Mapping*, 36, p. 199-212.

[39] Palacios, E. M.; Sala-Llonch, R.; Junqué, C.; Roig, T.; Tormos, J. M.; Bargalló, N.; Vendrell, P. (2013). «Resting-state functional magnetic resonance imaging activity and connectivity and cognitive outcome in traumatic brain injury». *JAMA Neurology*, 70, p. 845-851.

[40] Lebel, C.; Walker, L.; Leemans, A.; Phillips, L.; Beaulieu, C. (2008). «Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood». *Neuroimage*, 40, p. 1044-1055.

[41] Gong, G.; He, Y.; Concha, L.; Lebel, C.; Gross, D. W.; Evans, A. C.; Beaulieu, C. (2009). «Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using in vivo diffusion tensor imaging tractography». *Cerebral Cortex*, 19, p. 524-536.

[42] Baggio, H. C.; Segura, B.; Junqué, C.; Reus, M. A. de; Sala-Llonch, R.; Heuvel, M. P. van den (2015). «Rich club organization and cognitive performance in healthy older participants». *Journal of Cognitive Neurosciences*, 27, p. 1801-1810.

[43] Baggio, H. C.; Junqué, C. (2019). «Functional MRI in Parkinson's disease cognitive impairment». *International Reviews in Neurobiology*, 144, p 29-58.

[44] Smith, S. M.; Vidaurre, D.; Beckmann, C. F.; Glasser, M. F.; Jenkinson, M.; Miller, K. L.; Nichols, T. E.; Robinson, E. C.; Salimi-Khorshidi, G.; Woolrich, M. W.; Barch, D. M.; Uğurbil, K.; Van Essen, D. C. (2013). «Functional connectomics from resting-state fMRI». *Trends in Cognitive Sciences*, 17, p. 666-682.

[45] Smith, S. M.; Nichols, T. E.; Vidaurre, D.; Winkler, A. M.; Behrens, T. E.; Glasser, M. F.; Uğurbil, K.; Barch, D. M.; Van Essen, D. C.; Miller, K. L.

(2015). «A positive-negative mode of population covariation links brain connectivity; demographics and behavior». *Nature Neurosciences*, 18, p. 1565-1567.

[46] Abós, A.; Baggio, H. C.; Segura, B.; García-Díaz, A. I.; Compta, Y.; Martí, M. J.; Valldeoriola, F.; Junqué, C. (2017). «Discriminating cognitive status in Parkinson's disease through functional connectomics and machine learning». *Scientific Reports*, 7, p. 45347.

[47] Abós, A.; Baggio, H. C.; Segura, B.; Campabadal, A.; Uribe, C.; Giraldo, D. M.; Pérez-Soriano, A.; Muñoz, E.; Compta, Y.; Junqué, C.; Martí, M. J. (2019). «Differentiation of multiple system atrophy from Parkinson's disease by structural connectivity derived from probabilistic tractography». *Scientific Reports*, 9, p. 16488.

[48] Van Essen, D. C.; Uğurbil, K. (2012). «The future of the human connectoma». *Neuroimage*, 62, p. 1299-1310.

[49] Van Essen, D. C.; Smith, S. M.; Barch, D. M.; Behrens, T. E.; Yacoub, E.; Uğurbil, K.; Wu-Minn, H. C. P. Consortium. (2013) «The WU-Minn Human Connectome Project: An overview». *Neuroimage*, 80, p. 62-79.

[50] Monte-Rubio, G.; Segura, B.; Strafella, A.; Eimeren, T. van; Ibarretxe-Bilbao, N.; Diez-Cirarda, M.; Eggers, C.; Lucas-Jiménez, O.; Ojeda, N.; Peña, J.; Ruppert, M. C.; Sala-Llonch, R.; Theis, H.; Uribe, C.; Junqué, C. (2022). «Parameters from site classification to harmonize MRI clinical studies: Application to a multi-site Parkinson's disease dataset». *Human Brain Mapping*, 43, p. 3130-3142.

[51] Glasser, M. F.; Smith, S. M.; Marcus, D. S.; Andersson, J. L.; Auerbach, E. J.; Behrens, T. E.; Coalson, T. S.; Harms, M. P.; Jenkinson, M.; Moeller, S.; Robinson, E. C.; Sotiropoulos, S. N.; Xu, J.; Yacoub, E.; Uğurbil, K.; Van Essen, D. C. (2016) «The Human Connectome Project's neuroimaging approach». *Nature Neuroscience*, 19, p. 1175-1187.

[52] Zhao, L.; Batta, I.; Matloff, W.; O'driscoll, C.; Hobel, S.; Toga, A. W. (2021). «Neuroimaging PheWAS (Phenome-Wide Association Study): A free cloud-computing platform for big-data, brain-wide imaging association studies». *Neuroinformatics*, 19, p. 285-303.

INSTITVT D'ESTVDIS CATALANS
MCMVII

9 788499 656823