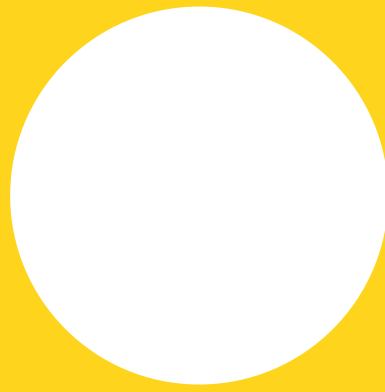


NÚMERO 1 - 2003

**REVISTA DE LA
REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
DE CATALUNYA**



REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

VOLUM 18 - NÚMERO 1 - 2003

**REVISTA DE LA
REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
DE CATALUNYA**

VOLUM 18 - NÚMERO 1 - 2003

REVISTA DE LA REIAL ACADEMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

JUNTA DIRECTIVA DE LA REIAL ACADEMIA

PRESIDENT: Jordi Sans i Sabrafen
VICEPRESIDENT: Jacint Corbella i Corbella
SECRETARI GENERAL: Francesc Domènech i Torné
VICE-SECRETARI: Antoni Tejedo i Mateu
SECRETARI D'ACTES: Manuel Camps i Surroca
TRESORER: Albert Agustí i Vidal
BIBLIOTECARI: Josep M. Massons i Esplugas
ARXIVER: Joan Uriach i Marsal
VOCAL: Guillem López i Casasnovas
VOCAL: Josep M. Dexeus i Trias de Bes
PRESIDENT D'HONOR: Moisès Broggi i Vallès

CONSELL DE REDACCIÓ DE LA REVISTA

DIRECTOR: Màrius Foz i Sala
REDACTOR EN CAP: Nicolau Barquet i Esteve
SECRETARI DE REDACCIÓ: Ferran Nonell i Gregori
CONSELL EDITORIAL: Jacint Corbella i Corbella
Josep M. Dexeus i Trias de Bes
Rafael Esteve de Miguel
Joan Sabater i Tobella
Jordi Sans i Sabrafèn
Joaquim Tornos i Solano

REDACCIÓ: Ediciones Doyma, S.L. Travessera de Gràcia 17-21. 2on.
08021 Barcelona

Dipòsit legal: B-3338-86 • ISSN: 1133-3286 Rev. R. Acad. Med. Catalunya

REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

SUMARI

VOL. 18

Núm. 1

GENER-ABRIL 2003

LLICÓ INAUGURAL DEL CURS 2003

Seqüeles tardanes de la poliomièlitis. Síndrome post poliomièlitis
R. Esteve de Miguel

1

DISCURSOS D'INGRÉS D'ACADÈMICS CORRESPONENTS

Formació evolutiva del cervell
N. Acarín Tusell

7

La malaltia de Parkinson. Un exemple de l'evolució dels coneixements mèdics
J.M. Grau Veciana

12

Situació de la psiquiatria actual
S. Vallejo i Ruiloba

20

DISCURS D'INGRÉS COM A ACADÈMIC D'HONOR

Gravitació i medicina
D. Cardús

24

MEMÒRIA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA. ANY 2002

32

VIDA ACADÈMICA

34

COMPOSICIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

35

Lliçó inaugural del curs 2003

SEQÜELES TARDANES DE LA POLIOMIELITIS. SÍNDROME POSTPOLIOMIELITIS

Rafael Esteve de Miguel^a

Excel·lentíssim Sr. President,
Digníssimes Autoritats,
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Senyores i Senyors,

La poliomièlitis és avui una malaltia que està gairebé oblidada per la nostra comunitat i pels professionals de la medicina. Els programes de vacunació que van començar al final dels anys cinquanta han evitat noves infeccions en els països on han estat aplicats. La gran part dels professionals que tenen molta experiència en aquesta malaltia s'han retirat.

Recentment s'ha dedicat molta atenció al desenvolupament de nous símptomes tardans, abans ignorats, que poden patir pacients que havien aconseguit un nivell estable de recuperació després d'una poliomièlitis. Es necessita molt de temps perquè una nova informació es filtri fins a la pràctica clínica, i moltes persones que havien patit la malaltia i ara tenen nous símptomes manifesten que troben dificultats per a obtenir un diagnòstic correcte i un tractament. Tot i que actualment la poliomièlitis aguda sigui inexistent o molt estranya en els països desenvolupats, encara queden al nostre entorn moltes persones que la patiren fa molts anys i viuen amb incapacitats que sovint limiten les seves activitats. Cada dia són més nombrosos els antics poliomièlitis intranquils i amoïnats pels nous problemes que els puguin aparèixer tardanament i que tenen a vegades una informació deficient. En alguns països que van tenir un gran nombre de poliomièlitis el tema és d'actualitat i ha estat descrit fins i tot en revistes no mèdiques, d'àmbit general.

Desitjo que la meua comunicació d'avui pugui contribuir al coneixement dels efectes tardans de la poliomièlitis i el seu tractament.

L'estiu del 1953 vaig tornar a Barcelona després d'especialitzar-me en ortopèdia a Oxford. Una de les meves tasques consistia a visitar els pacients afectats de poliomièlitis aguda que ingressaven a l'hospital d'aïllament de la regió, fer una avaluació de cada cas i recomanar el tractament immediat, basat en el mètode de Sister Kenny, que portaven a terme les fisio-

rapeutes, amb la finalitat d'evitar o reduir les futures seqüeles provocades per les paràlisis. Posteriorment els malalts es traslladaven al Wingfield Morris Hospital (ara Nuffield Orthopaedic Centre), dirigit aleshores pel Dr. Josep Trueta, per seguir la seva rehabilitació. Durant els anys 1940-1960 els casos de poliomièlitis a Gran Bretanya eren molt nombrosos, com també ho eren a molts països d'Europa i sobretot als EUA, i vaig poder observar més de tres-cents casos personalment.

També a Espanya augmentava considerablement la poliomièlitis. A Catalunya, l'any 1950 va haver-hi 101 casos; el 1954, 237 casos i el 1960 n'hi van haver 528 (es van poder multiplicar per cinc en deu anys) (fig. 1). El 1954, a la província de Barcelona es van declarar 152 casos paralítics, 21 d'ells eren mortals.

L'Ajuntament de Barcelona em va confiar l'organització d'un servei de rehabilitació a l'Hospital d'Infecciosos (Ntra. Sra. del Mar). Molts d'aquests casos continuaven el procés rehabilitador mèdic i quirúrgic quan era precís a uns pocs Hospitals de Barcelona, entre ells l'Hospital de Sant Joan de Déu i l'Hospital de Sant Rafael, que en aquells temps tenien la gran majoria de llits ocupats per poliomièlitis. L'estat de la malaltia i les meves experiències es relaten al capítol "Poliomièlitis" del llibre *Tratado de las Enfermedades Infecciosas en la Infancia del Dr. Sala Ginabreda*¹.

La poliomièlitis s'havia convertit en una de les malalties més temudes mundialment i considerada un enemic públic. L'any 1952, als EUA es declarava una xifra rècord de 60.000 casos; a Anglaterra i el País de Gal·les, 7.000 casos; a Suècia, 15.000 casos i a Holanda, el 1956, 1.784 casos.

L'edat de contraure la malaltia havia variat: abans era quasi exclusivament infantil, mentre que van aparèixer més casos en altres edats, adults joves sobretot, que eren les víctimes més freqüents de les paràlisis bulbars. El virus va deixar de tenir una afinitat gairebé exclusiva per les neurones motores de les extremitats inferiors i es van observar també nombrosos casos amb afectació de músculs de la columna vertebral i de les extremitats superiors, i també paràlisis respiratòries i bulbars.

El gran nombre de casos de les epidèmies dels anys trenta als anys cinquanta i la gravetat de les seqüeles de la poliomièlitis va fer que es mobilitzessin mitjans materials extraordinaris, sòlidament finançats sobretot pels EUA, per a obtenir

^aAcadèmic numerari.

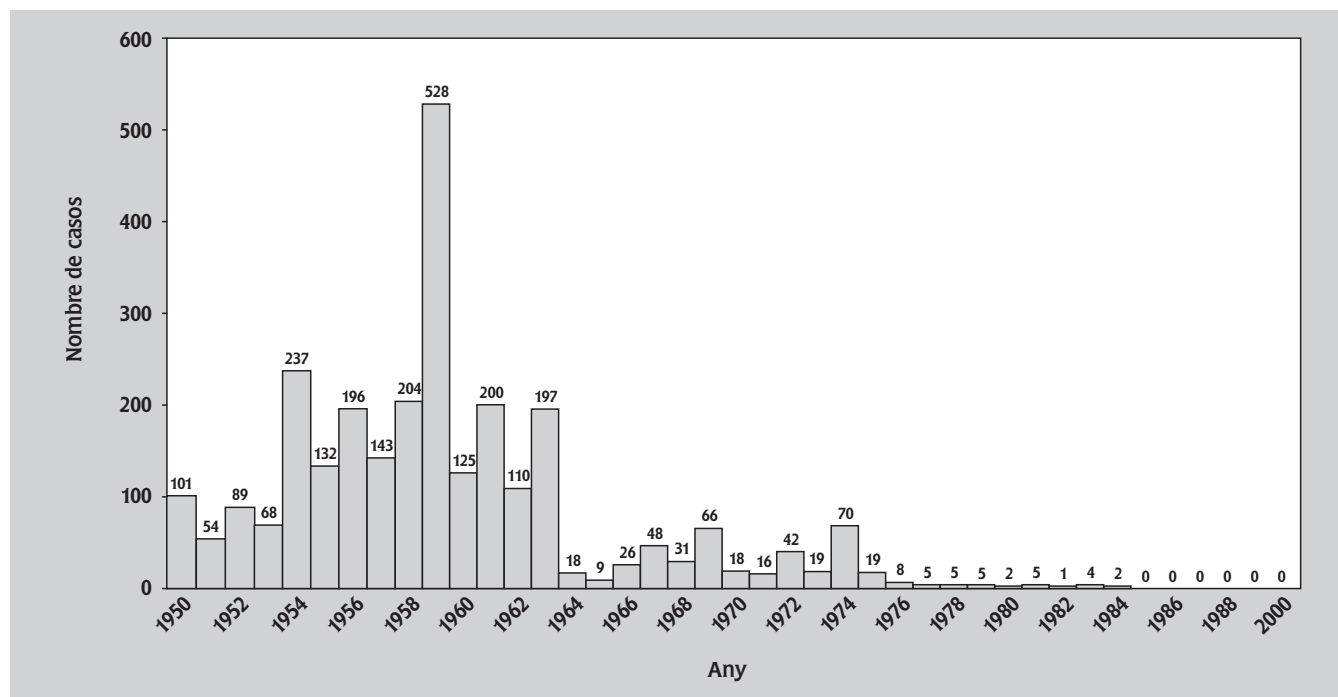


Figura 1.

vacunes, la qual cosa es va aconseguir l'any 1955². Va haver-hi un sospir mundial de descans i tranquil·litat. Per fi els pares podien dormir tranquils i els seus fills no es despertarien un matí sense poder-se mantenir en peus a causa de paràlisis musculars, a les quals haurien de seguir anys de tractaments mèdics i quirúrgics, seqüeles paralítiques, futurs problemes escolars, socials, de treball, etc.

Com a conseqüència de l'efectivitat de les vacunes, els encarregats de la política d'investigació mèdica van creure innecessari continuar amb la investigació científica bàsica sobre la poliomièlitis. Per aquest motiu encara hi ha buits importants en el coneixement dels mecanismes pels quals els poliovirus produeixen paràlisis i de les seves conseqüències a curt i llarg termini.

L'aparició de seqüeles tardanes, en particular les constitutives de la recentment denominada síndrome postpoliomièlitis (SPP), ha fet renèixer l'interès per la investigació del virus poliomièlític³. Els grups de pressió i el lobby dels propis poliomièlítics han aconseguit en alguns països els mitjans per a prosseguir les investigacions i perquè es reconegui la síndrome com una entitat nosològica pel que fa als camps mèdic, administratiu i social^{4,5}.

POLIOMIELITIS

La poliomièlitis és una malaltia infecciosa que produeix paràlisis musculars residuals a una part dels qui la pateixen i és causant de la mort en una petita proporció dels mateixos, que ha afectat la raça humana durant molts segles i es troba

actualment en curs d'extinció. La gran majoria dels pacients infectats són asimptomàtics o manifesten símptomes lleus. D'un 1 % a un 2 % dels pacients infectats presenten un grau variable de paràlisis, més comunament asimètriques i amb preferència als membres inferiors. Entre un 10 % i un 15 % dels pacients amb formes paralítiques presenten paràlisis bulbars. La mortalitat és variable, entre un 5 % i un 10 %.

Fase aguda

Un cop han accedit al sistema nerviós central, els virus poliomièlítics entren a les cèl·lules nervioses i es multipliquen dins d'elles. Les neurones motores de grans dimensions de les banyes anteriors de la medulla espinal són les més exposades a la infecció i la seva lesió és la principal responsable de la clínica de la malaltia. De totes maneres, les lesions no es limiten a aquestes neurones i poden arribar a les cèl·lules de les banyes intermèdies laterals i posteriors. S'estenen també a àrees extenses del sistema nerviós, incloent-hi el cervell i el tronc cerebral⁶. Els canvis citopatològics de les neurones motores són d'intensitat molt variable. La fase destructiva cel·lular cessa en pocs dies, quan comença a descendir la concentració del virus. Les cèl·lules que han sobreviscut entren en període de recuperació.

Paràlisis residuals

Després d'un període variable d'1 o 2 anys, finalitza la recuperació clínica i queden les paràlisis flàccides, permanents, més o

menys extenses i intenses. No obstant això, els músculs poden recuperar totalment o parcialment la seva funció⁷ gràcies a:

1. Neurones recuperades que tornen a transmetre impulsos a les seves fibres musculars originals.
2. Fibres musculars orfes reinnervadas per brots axonals col·laterals de neurones motores veïnes no afectades.
3. Hipertròfia compensadora de les fibres musculars no denervades.

Curs clínic ulterior

La poliomièlitis s'ha anat considerant una malaltia estable perquè després de la fase aguda les paràlisis no progressen i molts pacients poden recuperar totalment o parcialment les seves funcions motores, a vegades amb l'ajut d'operacions ortopèdiques. La majoria dels pacients es recuperen prou per portar una vida normal o limitada, i moltes vegades arriben a suprimir les ortesis i les ajudes (crosses, bastons, etc.) que havien utilitzat durant la infància i l'adolescència. Per això poques vegades requereixen ajuda mèdica i un cop passada l'adolescència intenten oblidar-se de la seva malaltia.

Efectes tardans. Nous problemes d'una vella malaltia

En nombrosos països les majors epidèmies van produir-se entre els anys trenta i els seixanta. Per tant, la majoria dels pacients que aleshores van patir una poliomièlitis ara tenen entre 40 i 60 anys d'edat i, en fer-se més grans, alguns poden presentar nous problemes mèdics. Els símptomes tardans més freqüents poden ser de dos tipus:

1. Problemes musculoesquelètics que podríem denominar ortopèdics, dels quals l'origen és la sobrecàrrega mecànica crònica a la qual han estat sotmesos tota la vida els músculs, els lligaments i els ossos. Això fa augmentar encara més la debilitat muscular i pot ocasionar dolor i una disminució de la funció. Els lligaments també es deterioren perquè estan sotmesos a demandes excessives. L'augment de la laxitud lligamentosa produeix dolor i posicions articulars inestables, com ara un increment d'una escoliosi, una hiperextensió del genoll (*genu recurvatum*) o un peu equí. Poden aparèixer també artrosi secundàries^{8,9}.
2. A més d'aquests símptomes d'un clar origen mecànic, una part dels antics poliomièlitis, molts anys després de la fase aguda, presenten nous problemes que els poden produir dolors, fatiga, i pèrdues funcionals. Un nombre creixent de pacients amb una història d'infecció poliomièlítica, amb seqüeles prèviament estables, visiten ara els metges perquè presenten nous símptomes^{10,11}. El temps transcorregut entre la infecció inicial i aquesta fase varia, però comunament és de trenta, quaranta o cinquanta anys. L'inici habitualment és insidiós i gradual i no s'ha trobat una relació amb cap factor de

sencadenant conegut. Ocasionalment pot desenvolupar-se de manera més brusca i progressar amb una velocitat irregular. Els símptomes s'inicien a vegades després d'un període d'esforç físic o emocional o després d'un període d'immobilitat causada per una malaltia o una intervenció quirúrgica. Aquest quadre clínic s'ha denominat síndrome postpoliomièlitis (SPP).

LA SÍNDROME POSTPOLIOMIELITIS

Les últimes epidèmies van deixar desenes de milers de víctimes de la poliomièlitis que encara viuen; la gran majoria d'aquests supervivents tenen una funció neuromuscular residual que es manté estable, però en d'altres apareix un agreujament amb nous símptomes neuromusculars tardans.

En publicacions mèdiques de les dues últimes dècades, de moltes parts del món, des d'Europa i els EUA fins a Austràlia, es reconeix aquest quadre clínic d'una nova debilitat muscular tardana acompanyada de fatiga, dolor musculoesquelètic i fredor de les extremitats, amb una disminució de la capacitat per a desenvolupar algunes activitats de la vida diària. Si no es troba una altra causa per a aquests símptomes, al pacient se'l classifica afectat d'una síndrome postpoliomièlitis (SPP), un terme ampli, encara que no unànimement acceptat, que podríem qualificar com una nova patologia emergent^{7,12,13}.

Institucions i centres mèdics de gran prestigi mundial reconeixen i utilitzen correntment, des de fa pocs anys, aquest terme nosològic.

Cal dir, però, que en la literatura a vegades hi ha hagut confusions terminològiques. Convé distingir clarament entre efectes tardans de la poliomièlitis i la síndrome postpoliomièlitis.

Efectes tardans és un terme més global que inclou tots els problemes dels antics poliomièlitis, mentre que la SPP seria una subcategoria dels efectes tardans i es relaciona amb l'afectació de la funció neuromuscular. Els mecanismes responsables de la SPP no estan ben establerts i falten criteris objectius que comprovïn el diagnòstic. Només una part dels individus que han patit una poliomièlitis presenten els símptomes de la SPP. Crida l'atenció la gran diferència entre les xifres dels pacients diagnosticats de SPP en les diferents publicacions, que varien entre un 15 % i un 80 % de tots els casos de poliomièlitis, la qual cosa es pot atribuir en part a criteris diagnòstics diferents o a la composició diversa de les cohorts de pacients i de controls. La suma total estimada dels poliomièlitis supervivents als EUA era fa cinc anys de 600.000.

La SPP és considerada per alguns la malaltia de neurona motora progressiva més prevalent en l'actualitat en els països desenvolupats. Aquest procés debilitant s'ha interpretat de manera variable i recentment ha anat augmentant l'interès i els estudis que s'hi refereixen. Tot i les abundants aportacions recents a la bibliografia d'aquest últims anys, continua havent-hi controvèrsies sobre la mateixa existència de la síndrome postpoliomièlitis i la seva naturalesa.

Etiopatogènia de la SPP

La majoria dels autors creuen que les neurones prèviament lesionades en el període agut de la poliomièlitis són més vulnerables al procés d'envelliment i, per tant, estan exposades a una debilitació progressiva més accelerada¹⁴. En les dues últimes dècades el nombre de pacients que consulten per aquests símptomes ha anat en augment, coincidint cronològicament amb les conseqüències tardanes de les epidèmies històriques més recents¹⁵⁻¹⁷.

Els pacients acostumen a consultar sobre la seva situació tres o quatre anys després de l'inici dels símptomes.

Encara que els símptomes es refereixen sobretot a la dimensió biofísica, aquesta enllaça amb les dimensions psicosocials i constitueix una forma global de l'experiència de viure amb la poliomièlitis i la postpoliomièlitis¹⁸⁻²⁰.

Amb el pas dels anys, els pacients poden notar un progrés dels seus símptomes. Un petit nombre han de modificar o deixar el seu treball, uns altres tenen dificultats per dur a terme activitats que abans no eren problemàtiques, com caminar pel carrer, pujar escales, sortir de la banyera, córrer per agafar l'autobús o agafar objectes de prestatges alts²¹. Tanmateix aquest progrés no és general, acostuma a ser molt lent i queda limitat en temps i intensitat. Tot i això, algunes publicacions mèdiques, amb titulars com "An emerging threat to polio survivors" i altres articles apareguts en revistes generals i de divulgació, han creat alarma en aquest col·lectiu⁵.

La causa de la SPP més acceptada ha estat la fallida dels brots axonals que es van formar durant el procés de curació²². La teoria es basa en els resultats dels EMG, encara que no hi ha unanimitat en la seva interpretació²³.

Es proposa la hipòtesi segons la qual la debilitació tardana reflectiria una incapacitat del grup ja reduït de neurones motores supervivents per mantenir les seves extenses terminacions perifèriques sobre les fibres musculars^{24,16}. Això explicaria l'augment de la densitat de les fibres, el *jitter* que es troba en l'electromiografia de fibra única i les alteracions morfològiques que es troben en les biòpsies de pacients amb poliomièlitis antiga. Pot contribuir-hi, com a factor addicional, la disminució del nombre de neurones i de la potència muscular causada per l'envelliment fisiològic de la persona²⁵.

La fallida estaria provocada per un sobreús crònic, i ha estat denominada "debilitat per sobreús"²⁶. Seria un desequilibri entre la capacitat d'esforç del múscul poliomièlític i les demandes funcionals a les quals està sotmès per un estil de vida dinàmic. L'esforç físic habitual en els pacients amb seqüeles paralítiques significa l'acceptació, per part del pacient, d'un grau baix de dolor i d'exacerbacions agudes periòdiques com el preu d'haver tingut poliomièlitis²⁷. La societat, inclosos familiars i metges, ha donat suport a una actitud maximalista, ha animat els antics poliomièlítics a esforçar-se per arribar a les més altes cotes possibles d'una vida activa. A vegades amb demandes físiques superiors a les que permeten les seqüeles paralítiques.

Per una altra banda, s'ha posat de manifest que el virus poliomièlític pot afectar inicialment no només nuclis espinals motors, sinó també, com s'ha dit abans, el còrtex motor, els nuclis extrapiramidals (inclosa la substància nigra), nuclis cerebel·losos profunds i interneurons espinals, lesions que poden haver provocat trastorns en les vies reflexes i descendents motores⁶. S'ha postulat l'existència d'un dèficit central (afectació de l'activació voluntària) que podria contribuir a la debilitat muscular i la fatiga. No obstant això, encara no s'ha determinat la importància relativa dels factors perifèrics medul·lars i centrals en la producció de la síndrome.

Diagnòstic

Els criteris per al diagnòstic de la síndrome postpoliomièlitis són:

1. Haver patit una poliomièlitis amb paràlisis residuals.
2. Un període de recuperació clínica amb millora de la funció neuromuscular.
3. Un període d'estabilitat, amb una durada de trenta anys o més.
4. L'aparició tardana de símptomes de deterioració, que inclouen comunament un augment de la debilitat muscular, una major fatiga i dolors musculars o articulars.
5. Un altre criteri important, fonamental per al diagnòstic d'aquesta síndrome, és que el pacient no pateixi trastorns mèdics o una alteració biomecànica que pugui ser la causa del deteriorament tardà.

S'han de diferenciar els límits entre la SPP i la simple deterioració musculoesquelètica secundària pels efectes mecànics d'una poliomièlitis paralítica. Per exemple, una espondilitis artròtica, una escoliosi paralítica, una sobrecàrrega articular, amb lesions degeneratives articulars, etc. Aquestes situacions es presenten sobretot en articulacions de càrrega, són molt freqüents al genoll per un *recurvatum* progressiu, i a l'espatlla per l'ús de bastons o croses^{28,29}.

No s'han trobat alteracions específiques i incontrovertibles en els estudis electrofisiològics, bioquímics, immunològics o endocrins ni en els diversos procediments de diagnòstic per la imatge que puguin confirmar el diagnòstic de la SPP. L'electromiografia és útil per a confirmar una denervació crònica persistent i excloure altres neuropaties. Però no pot distingir entre els pacients amb una poliomièlitis antiga estable i els pacients que presenten noves debilitats produïdes per una suposada SPP^{22,30,31}.

El mateix es pot dir de la biòpsia muscular¹⁷. La síndrome postpoliomièlitis s'ha de considerar com un diagnòstic clínic. Els principals símptomes que poden portar al diagnòstic de la SPP són en bona part subjectius i no específics, per això es presenten al clínic en forma de dilemes diagnòstics. Unes altres patologies poden causar símptomes similars i per això s'han d'excloure totes les altres malalties mèdiques, neurològiques, ortopèdiques i psiquiàtriques que podrien ser la causa dels símptomes.

Síntomes

Els nous símptomes més comuns que experimenten els pacients amb una història de poliomièlitis paralítica i SPP són:

1. Disminució general de la potència i la resistència musculars, amb una manca de força durant les activitats, amb una incapacitat no acostumada per a realitzar les activitats diàries i fatiga de llarga duració després de l'exercici físic^{5,32}.
2. Síntomes musculoesquelètics, com ara dolor en els músculs i articulacions, debilitat de les articulacions que s'havien mantingut estables.
3. També poden presentar-se símptomes d'altres tipus, trastorns circulatoris i hipersensibilitat al fred, disfàgia^{32,34} i alteracions del son³⁵.

Hem pogut seguir durant molts anys el curs de pacients amb poliomièlitis, des de la seva infància fins que ja tenen quaranta, cinquanta o més anys. Durant molts anys, han presentat relativament pocs problemes en relació amb la poliomièlitis. Amb algunes limitacions, segons la importància de les paràlisis, es van anar acomodant a una vida el més activa possible. A partir de l'adolescència la situació s'havia estabilitzat. De fet, els especialistes mèdics no han continuat visitant moltes d'aquestes persones durant aquests anys perquè elles mateixes no ho creien necessari i consideraven que la seva situació sempre seria estable. Si algun cop han visitat el metge, ha estat generalment per algun problema musculoesquelètic, per exemple, dolor a l'espatlla per l'ús de bastons, la producció d'un *recurvatum* del genoll o l'agreuament d'una escoliosi.

Molts cops han consultat exclusivament per problemes locals relacionats amb l'ús d'ortesi. Només una minoria presenten els símptomes exigibles per a poder fer el diagnòstic de SPP.

Orientació terapèutica

1. En primer lloc han de tractar-se les patologies concurrents, mèdiques o ortopèdiques. En particular, s'ha de valorar la deterioració biomecànica que ha sofert el pacient amb les seqüeles paralítiques durant tots aquells anys^{36,15}. Alguns pacients amb seqüeles tardanes (no del tipus de la SPP) podran beneficiar-se de tècniques de fisioteràpia³⁷ i teràpia ocupacional o de tractaments ortopèdics (per exemple, prescripció d'una ortesi)³⁸ o fins i tot, en algun cas, d'intervencions quirúrgiques ortopèdiques, per exemple, pròtesis en les articulacions artròsiques, alliberació nerviosa en la síndrome del canal carpí, etc.

2. En els pacients que pateixen seqüeles tardanes del tipus de la SPP, s'han de tractar els seus símptomes principals, debilitat muscular, fatiga i dolor, i aplicar les mesures de rehabilitació acostumades per a cadascun d'aquests problemes³⁹. En planificar el programa, es valora de manera global la situació de cada pacient, atenent no només al seu estat físic sinó també a altres circumstàncies personals (el que es podria denominar biografia mèdica)²⁷. Durant anys, molts pacients han

portat al límit les seves capacitats físiques fins a arribar al major rendiment possible. L'ús excessiu és més comú que el desús i, de fet, pot haver contribuït a aconseguir la "realització" del pacient, és a dir, que es trobi satisfet per haver arribat a una situació tan propera a la normalitat com sigui possible⁴⁰. No obstant això, amb el temps, la capacitat funcional física màxima pot arribar a deteriorar-se, augmenten les limitacions i el grau de dependència física i s'han d'instaurar mesures de tractament. Les tècniques de teràpia ocupacional per a la conservació de l'energia poden prevenir i combatre la debilitat i la fatiga produïdes pel sobreexforç físic⁴¹. Si s'estalvia energia en algunes activitats de la vida diària, es pot utilitzar en les activitats més essencials. Aquesta situació requereix també reajustaments psicològics i emocionals en els antics poliomièlitis, a més d'un major suport familiar i social⁴².

En alguns països s'han organitzat serveis mèdics d'atenció pluridimensional i grups de suport per als poliomièlitis. En general són països que en el passat van patir un gran nombre d'afectats de la poliomièlitis (EUA, Gran Bretanya, Holanda, països escandinaus, Austràlia, etc.) en els quals ara es presenten els problemes postpoliomièlitis amb molta més freqüència.

COMENTARI I CONCLUSIONS

Dels estudis realitzats durant els últims anys sobre la SPP, podríem concloure:

La poliomièlitis pot provocar alteracions a llarg termini amb el desenvolupament de nous símptomes tardans d'origen neuromuscular que constitueixen la SPP. L'aparició i l'avançament de les alteracions neuromusculars tardanes constitutives d'una SPP són molt variables. Alguns pacients noten un deteriorament funcional tres o quatre dècades després de la fase aguda, mentre que altres amb seqüeles similars no ho han notat en més de cinc dècades.

Cal distingir aquests pacients dels que van quedar amb paràlisi i deformitats greus, exposats a presentar seqüeles tardanes d'una altra naturalesa mecànica, amb símptomes secundaris del desgast i l'envelliment musculoesquelètic (particularment als membres inferiors, que estan sotmesos a una sobrecàrrega major). Moltes vegades, és evident l'origen mecànic secundari dels seus problemes, que en tot cas han de ser investigats i tractats.

Alguns símptomes de la SPP, poden ser causats per unes altres malalties i per això l'estudi dels pacients ha d'incloure una investigació de les comorbilitats que podrien contribuir al quadre clínic.

No es coneix cap medicació específica que curi els símptomes majors de la SPP, però hi ha procediments terapèutics que són d'utilitat. Inclouen l'ús d'ajudes per a la marxa, ortesi lleugera, terapèutica física, exercicis que no fatiguen la musculatura, exercicis a l'aigua, teràpia ocupacional, amb mesures per a l'estalvi d'energia i modificacions en les activitats de la vida diària, a casa i a la feina. I, encara més important, es pot asse-

gurar al pacient que si hi hagués un declivi en la seva capacitat funcional, seria força lent i autolimitant.

Conclusió

Encara que la poliomièlitis ha disminuït dràsticament en el món i està en via d'eradicació, els seus efectes tardans, en particular en forma de la SPP, constitueixen un problema creixent en els sistemes sanitaris, amb incidència especial en alguns països desenvolupats, que són també els que van patir les pitjors epidèmies de poliomièlitis, la qual cosa justifica la dedicació d'especialistes i, fins i tot, en alguns casos, la creació de serveis mèdics multidisciplinaris d'atenció al poliomièlític.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Esteve de Miguel R. Poliomièlitis. En: Sala Ginabreda JM, editor. Tratado de las enfermedades infecciosas en la infancia. Barcelona; Editorial Científico-Médica 1955; 419-480.
2. Dominguez A, Pumarola T. Vacuna antipoliomièlítica. En: Salleras L, editor. Vacunaciones preventivas: principios y aplicaciones. Barcelona, Masson 1998; 125-146.
3. Gilhus NE. Polio. En: Polio and late effects. The Norwegian Association of the Disabled. Oslo, 1998; 6-11.
4. Bruno RL. Getting Social Security Disability for the late effects of poliomyelitis. International Post-Polio Task Force. Englewood Hospital and Medical Center 2000. Englewood, New Jersey.
5. Schanke AK, Lobben B, Oyhaugen S. The Norwegian polio study 1994, part II. Early experiences of polio and later psychosocial well-being. Spinal Cord 1999; 37: 515-521.
6. Bodian D. Poliomyelitis: neuropathologic observations in relation to motor symptoms. JAMA 1947; 134: 1148-1154.
7. Dalakas MC, Elder G, Hallett M, Ravits J, Baker M, Papadopoulos N. A long term follow-up study of patients with post-poliomyelitis neuromuscular symptoms. N Eng J Med 1986; 314: 959-963.
8. Perry J. Orthopaedic management of post-polio sequelae. Late effects of poliomyelitis. Ed. Halstead L i Wiechers D. Late effects of poliomyelitis. Symposia Foundation. Miami, 1985; 193-206.
9. Perry J, Fleming C. Polio: long term problems. Orthopaedics 1985; 8: 877-881.
10. Halstead LS, Rossi CD. New problems in old polio patients: results of a survey of 539 polio survivors. Orthopaedics 1985; 8: 845-850.
11. Einarsson G. Muscle adaptation and disability in late poliomyelitis. Scand J Rehabil Med(Suppl) 1991; 25: 1-76.
12. Dalakas M, Illa I. Post-polio syndrome: Concepts in clinical diagnosis, pathogenesis and etiology. Adv Neurol 1991; 56: 495-511.
13. Jubelt B, Cashman NR. Neurological manifestations of the post-polio syndrome. Crit Rev Neurobiol 1987; 3: 199-220.
14. Chang CW, Huang SF. Varied clinical patterns, physical activities, muscle enzymes, electromyography and histologic findings in patients with postpolio. Spinal Cord 2001; 39: 526-531.
15. Rekand T, Albrektsen G, Langeland N, Aarli JA. Risk of symptoms related to late effects of poliomyelitis. Acta Neurol Scand 2000; 101: 153-158.
16. Ryniewicz B et al. Disintegration of the motor unit in postpolio syndrome. Part I. Electromyogr Clin Neurophysiol 1990; 30: 423-427.
17. Palmucci L, Bertolotti A, Doriguzzi C, Mongini T, Schiffer D. Motor neuron disease following poliomyelitis: bioptic study of five cases. Eur Neurol 1980; 19: 414-418.
18. Kemp BJ, Adams BM, Campbell ML. Depression and life satisfaction in aging polio survivors versus age-matched controls. Arch Phys Med Rehabil 1997; 78: 187-192.
19. Kohl SJ. Emotional responses to the late effects of poliomyelitis. Birth Defects Orig Artic Ser 1987; 23: 135-143.
20. Creange SJ, Bruno RL. Compliance with treatment for postpolio sequelae: effect of type A behaviour, self concept and loneliness. Am J Phys Med Rehabil 1997; 76: 378-382.
21. Thoren-Jonsson AL, Hedberg M, Grimby G. Distress in everyday life in people with poliomyelitis sequelae. J Rehabil Med 2001; 33: 119-127.
22. Trojan DA, Gendron D, Cashman NR. Electrophysiology and electro-diagnosis of the post-polio motor unit. Orthopaedics 1991; 14: 1353-1361.
23. Rodriguez AA, Agre JC, Franke TM. Electromyographic and neuromuscular variables in unstable postpolio subjects, stable postpolio subjects and control subjects. Arch Phys Med Rehabil 1997; 78: 986-991.
24. Roeleveld K, Sandberg A, Staalberg E, Stegman D. Motor unit size estimation of enlarged motor units with surface electromyography. Muscle & Nerve 1998; 21: 878-886.
25. Doherty TJ, Vandervoort AA, Taylor AW, Brown WF. Effects of motor union losses on strength in older men and women. J Appl Physiol 1993; 74: 868-874.
26. Perry J, Barnes G, Gronley J. The post-polio syndrome. An overuse phenomenon. Clin Orthopaedics 1988; 233: 145-162.
27. Clark K, Dinsmore S, Grafman J, Dalakas MC. A personality profile of patients diagnosed with postpolio syndrome. Neurology 1994; 44: 1809-1811.
28. Klein MG, Whyte J, Keenan MA, Esquenazi A, Polansky M. The relation between lower extremity strength and shoulder overuse symptoms. Arch Phys Med Rehabil 2000; 81: 789-795.
29. Patterson BM, Insall JN. Surgical management of gonarthrosis in patients with poliomyelitis. J Arthroplasty 1992; 7 Suppl: 419-426.
30. Sandberg A, Hansson B, Stalberg E. Comparison between concentric needle EMG and macro EMG in patients with a history of polio. Clin Neurophysiol 1999; 110: 1900-1908.
31. Staalberg E, Grimby G. Dynamic electromyography and muscle biopsy changes in a 4 year follow-up study of patients with a history of polio. Muscle & Nerve 1995; 18: 699-707.
32. Gandevia SC, Allen GM y Middleton JS. Post-polio syndrome: assessments, pathophysiology and progression. Disability Rehabil 2000; 22: 38-42.
33. Ivanyi B. Postpolio Syndrome. Tesi Doctoral. Amsterdam Universiteit, 1999.
34. Abaza MM, Sataloff RT, Hawkshaw MJ, Mandel S. Laryngeal manifestations of post poliomyelitis syndrome. J Voice 2001; 15: 291-294.
35. Kralingen KW et al. Sleep complaints in postpolio syndrome. Arch Phys Med Rehabil 1996; 77: 609-611.
36. Dalakas MC. How to design a therapeutic study in patients with the postpolio syndrome. Ann NY Acad Sci 1995; 753: 314-320.
37. Vallbona C, Hazlewood CF, Jurida G. Response of pain to static magnetic fields in postpolio patients: a double-blind. Arch Phys Med Rehabil 1997; 78: 1200-1203.
38. Heim M, Yaacobi E, Azaria M. A pilot study to determinate the efficiency of lightweight carbon fibre orthosis in the management of patients suffering from postpolio syndrome. Clin Rehabil 1997; 11: 302-305.
39. Thorsteinsson G. Management of postpolio syndrome. Mayo Clinic Proc 1997; 72: 627-638.
40. Wenneberg S, Ahlstrom G. Illness narratives of persons with postpolio syndrome. J Adv Nurs 2000; 31: 354-361.
41. Hansson B, Ahlstrom G. Coping with chronic illness: a qualitative study of coping with postpolio. Int J Nurs Stud 1999; 255-262.
42. Young GR. Treating post-polio syndrome. OT Practice 2001; nov 19: 10-14.

Discursos d'ingrés d'acadèmics corresponents

FORMACIÓ EVOLUTIVA DEL CERVELL

N. Acarín Tusell

El sistema nerviós és fruit de l'evolució, com tota la natura viva. El cervell dels humans aparegué a partir dels canvis a l'atzar que es produïren al llarg de milions d'anys, des dels primers éssers unicel·lulars fins als vertebrats; i després, en els últims seixanta milions d'anys, els primats i els homínids. L'evolució no té objectius. Molts factors han influït en l'evolució del cervell, tant ecològics com dietètics i socials. Quan sorgeixen qualitats, caràcters o capacitats útils per a adaptar-se més bé a un nou econínxol o a un canvi en el medi, pot aparèixer un individu amb superior eficàcia biològica, almenys mentre durin les mateixes condicions ambientals.

El cervell és un òrgan proteolipídic que en l'humà pesa uns 1.400 grams, amb capacitat de rebre estímuls, integrar informacions, transmetre senyals elèctrics, regular l'activitat interna de l'organisme, ordenar la conducta respecte a l'entorn i elaborar el pensament i el llenguatge a partir de les qualitats de la consciència.

Les cèl·lules ja disposen de mecanismes per a detectar senyals i emmagatzemar informació tant interna com de l'exterior. Alguns dels primitius éssers unicel·lulars no vegetals pogueren sobreviure per raó de la seva capacitat d'apropar-se a les fonts de nodriment i d'allunyar-se dels medis nocius. L'estructura cel·lular va facilitar aquesta capacitat des de l'inici de la vida a la terra, mitjançant la membrana cel·lular semipermeable, una maquinària metabòlica que podia aprofitar els recursos energètics del medi i uns incipients processos de memòria per a guardar informació sobre el metabolisme, la reproducció i la relació amb l'exterior. Certament, no és fàcil establir les fronteres d'aquesta primitiva "intel·ligència"; la clau radica en la capacitat d'aprenentatge: s'observen diferències clares entre éssers que no aprenen, com les meduses, i d'altres que ja ho fan, com l'*aplysia* o els pops.

En el transcurs del temps algunes cèl·lules s'especialitzaren més en la recepció i transmissió de senyals, la qual cosa va donar lloc a les neurones. En augmentar la dimensió dels organismes, l'aparició de les neurones va ser una bona solució per a intercomunicar els receptors sensorials, generalment cutanis, amb els músculs que desenvolupen la conducta motora. El fet que les neurones es generin a partir de les mateixes estructures embrionàries que les cèl·lules cutànies ens fa pensar que aquestes són les seves precursoras. En els organismes complexos, l'aparició de l'especialització per a unificar i regular com un tot les funcions del conjunt cel·lular degué ser tan fonamental com necessària per a la supervivència de l'organisme. L'aparició del sistema nerviós es va produir en

paral·lel al desenvolupament de l'organització multicel·lular.

En els animals invertebrats el sistema nerviós és format per un o diversos ganglis i nervis perifèrics. Els ganglis són agrupacions neuronals que s'encarreguen d'integrar la informació. En els insectes grans, com en les formigues, existeix ja un petit cervell en l'extrem cefàlic que centralitza la percepció i ordena la conducta.

En els vertebrats apareix l'encèfal desenvolupat, de més o menys grandària, en relació amb la dimensió corporal. En els diferents mamífers l'encèfal és molt semblant, es comparteixen les mateixes estructures i els tipus de neurones són també semblants, com és similar l'organització de l'escorça cerebral i la de l'escorça cerebel·losa. El neocòrtex cerebral de tots els mamífers consta de sis capes cel·lulars. Si bé, la dimensió del neocòrtex és més gran en els mamífers més moderns, en els quals s'arruga com el fruit de la noguera, per tal d'aconseguir disposar de més espai dintre la rígida cavitat craniana.

Les estructures cerebrals estan relacionades amb l'adaptació etoecològica de cada animal: segons que l'individu necessiti més la visió, el tacte o l'audició, són aquestes les àrees cerebrals més desenvolupades. En els humans, per exemple, s'aprecia un major desenvolupament de les àrees temporals relacionades amb la capacitat per al llenguatge i també de les àrees parietals en relació amb les funcions ideomotrius i l'orientació espacial, que permet construir mapes mentals del territori. La qualitat de l'estructura nerviosa és allò que dona aptitud als éssers vius per a ocupar i adequar-se a un econínxol que els ofereixi una possibilitat d'èxit per a la supervivència.

Té interès la relació entre dimensió del cervell i dieta. Les espècies de mamífers que mengen fulles tenen un cervell més petit que les que mengen fruits o insectes. Es necessita una capacitat cerebral més gran per a localitzar aquests darrers aliments i valorar-ne la maduresa i la qualitat nutritiva. La capacitat per a la dieta omnívora ha estat una de les claus del nostre èxit biològic.

El procés d'hominització es considera llarg (uns quatre milions d'anys), encara que va ser curt en el conjunt evolutiu. Es basa en els canvis produïts en l'esquelet i en l'aparell muscular, que permeten un diferent dispositiu mandibular, així com també la bipedestació, el caminar dret, i la consegüent alliberació estable de les mans per a agafar, transportar o realitzar manualitats. Aquestes transformacions aparegueren gradualment, i acompanyaren els canvis del cervell, tant en el volum global com en el desenvolupament de determinades estructures neurals.

El volum més gran del cervell dels homínids i, més encara, dels humans, és la base que féu possible el gran desenvolupament cultural d'aquests individus en comparació amb la resta d'animals. Com que el seu cervell és més gran, conté més neurones, la qual cosa permet l'establiment de més connexions i de circuits neurals; i també té una potencialitat neurolàstica més desenvolupada on resideix la gran capacitat d'aprenentatge i de coneixement. La plasticitat neuronal estimulada per la percepció de l'entorn, ens permet una millor capacitat d'adaptació.

El cervell humà ha tingut un creixement sobredimensionat (no al·lomètric) respecte als altres mamífers, fins i tot dins dels primats, ordre en el qual ens incloem. Es considera que els avantpassats australopitecs (pròxims als actuals ximpanzés) tenien un cervell que consumia prop del 10 % de la seva energia metabòlica, mentre que el cervell de l'humà modern, que representa el 2 % del pes corporal, consumeix el 20 % de l'energia. Per què un cervell tan gran i tan car? L'explicació cal buscar-la en el coneixement i en la vida social. Coneixement i vida social són les habilitats que ens han permès enfrontar-nos a l'entorn advers, mitjançant la cooperació i la moral, amb les eines de la cohesió, l'acceptació de jerarquies, i el llenguatge verbal simbòlic.

Estudis recents (J. De Felipe) indiquen que en l'evolució filogenètica no sols es produí un gran augment, no al·lomètric, del volum cerebral, sinó també una certa transformació cel·lular. Així, en els humans, les neurones del còrtex prefrontal desenvolupen més dendrites i més possibilitats de sinapsi que les neurones de primats no humans, la qual cosa es pot relacionar amb la major capacitat humana per a la logística, la planificació, la memòria de treball, i la responsabilitat personal. Al llarg de l'evolució el cervell dels vertebrats s'ha desenvolupat en grandària i en complexitat, afegint estructures noves sobre les anteriors, com si fossin capes d'una cebeta en què les més recents cobreixen les antigues.

El cervell dels rèptils és com una formació bulbosa en l'extrem cefàlic de la medulla espinal. Conté els centres nerviosos necessaris per a la supervivència vegetativa: funció respiratòria, funció cardiorculatoria, deglució, juntament amb les quals apareixen les reaccions primàries d'agressivitat, defensa territorial i acoblament sexual. Són funcions que permeten la supervivència sense interacció emocional ni capacitat de consciència. És el cervell arcaic o reptilià.

En els mamífers primitius, sobre el cervell arcaic o reptilià es desenvolupà el cervell paleomamífer, format pel sistema límbic, l'hipotàlem i alguns nuclis de la base cerebral. Són estructures que permeten el control de la temperatura corporal (homeotèrmia), les emocions amb capacitat per a l'afecte envers les cries, que protegeixen i de les quals tenen cura, i també la tendència a relacionar-se amb altres congèneres.

En diversificar-se i desenvolupar-se els mamífers, va aparèixer el neocòrtex com una estructura laminar que recobreix el cervell arcaic i el paleomamífer. En els marsupials el neocòrtex és una fina làmina que recobreix les estructures més antigues. En els euteris (mamífers que tenen úter on allotgen l'embrió)

el neocòrtex és, progressivament, més ampli a mesura que es desenvolupen les espècies modernes. En els primats no humans el neocòrtex constitueix la part més voluminosa del cervell i en els humans encara ho és més.

El neocòrtex és la base estructural d'allò que en neurologia rep el nom de funcions cerebrals superiors: llenguatge, raonament, planificació, moralitat, abstracció, capacitat per a resoldre problemes i prendre decisions. Modernament es coneixen per funcions cognitives.

El creixement del neocòrtex al llarg de l'aparició de diverses espècies *Homo* comportà el progressiu desenvolupament de les àrees d'associació. En l'escala animal existeix una correspondència entre capacitat cognitiva i desenvolupament de les àrees d'associació, nom que reben les àrees cerebrals que no tenen una funció de representació sensorial o motora concreta, que aparentment no serveixen ni per a moure's ni per a sentir-hi, ni per a parlar, ni per a veure-hi. En un temps s'infravalorà la seva funció, però els estudis moderns indiquen que aquestes àrees formen el còrtex que serveix per a connectar / integrar unes informacions amb d'altres i, en interacció amb el tàlem, serveixen de substrat físic per a l'activitat mental de la consciència. Aquestes àrees són quasi inexistentes en els petits mamífers, en els quals tot el cervell és ocupat per l'olfacte, la visió, la sensibilitat i la motricitat. Però, a mesura que hom examina el cervell d'animals més moderns, les àrees d'associació són progressivament més extenses. En el ximpanzé ja són molt amples i en l'humà ocupen la major part del còrtex cerebral.

Si es comparen cervells de pòngids i d'humans s'observa que en els darrers s'ha produït una expansió no al·lomètrica del neocòrtex, amb augment de les àrees d'associació prefrontal i temporoparietal, així com també ha augmentat la substància blanca. Aquestes troballes suggereixen que hi ha hagut una selecció específica per l'expansió de les àrees d'associació i que l'augment de la substància blanca significa l'existència d'un major nombre de connexions interneuronals, que no tenen els altres primats.

Els humans tenim una llarga infància i adolescència que ens permet un ample aprenentatge, amb gran increment del desenvolupament dendrític i de la sinaptogènesi. És probable que aquest avantatge fos genèticament seleccionat per a aconseguir el necessari ensinistrament de la nostra espècie en relació amb el progressiu desenvolupament de la cultura simbòlica, o, potser millor, del simbolisme i la cultura.

La major grandària del cervell humà obliga que els infants neixin "abans de temps", precoçment, i computin les seves xarxes neurals a partir dels estímuls que perceben en els primers anys de vida. Si la criatura humana nasqués amb el cervell computat en la mateixa proporció que el de les cries d'altres mamífers, la gestació hauria de durar gairebé el doble de temps i el part no seria viable, a causa de l'excessiva grandària del crani del nadó. Amb l'anomenat "part precoç" el naixement és viable i el cervell es desenvolupa després mitjançant el creixement dendrític i l'establiment de connexions neurals

en els primers anys de vida, a partir de l'estimulació sensorial i l'aprenentatge.

L'evolució des d'un cervell d'uns 500 cc en els australopitècs, a un altre de quasi 1.400 cc en l'*Homo sapiens*, implica aspectes de gran interès, entre ells avui en destacaré dos.

1) El volum del crani al final de la gestació ha augmentat progressivament al llarg de l'evolució dels mamífers. El nadó humà actual té un cap desproporcionadament gros en relació amb la resta del cos (en comparació amb els altres animals), motiu pel qual el part esdevé una prova difícil. A més, la mare necessita ajuda per a alimentar-se i tenir cura del fill. Si les femelles humanes han pogut garantir la gestació, el part i l'atenció al nadó, és perquè devia existir algun tipus de relació solidària envers aquestes dones per part de la resta d'individus de la comunitat primitiva, que procuraven ajuda i aliments tant a la mare com al fill.

2) Per la seva banda, la criatura humana és l'animal a qui el cervell creix més ràpid des de la infància a la maduresa, ja que en néixer, aquest cervell té només el 26 % de la grandària que assolirà en la maduresa, mentre que el cervell del nadó de ximpanzé té el 60 %, el de l'*H. habilis* tenia el 46 % i el de l'*H. erectus* el 35 %. A mesura que avança l'hominització disminueix la proporció cervell/cos dels nadons, en correspondència amb el major desenvolupament del cervell a partir de l'aprenentatge al llarg de la infància i l'adolescència. L'augment de volum cerebral ho és pel creixement en grandària de les neurones i, sobretot, en el desenvolupament de les ramificacions neuronals que fan possible l'establiment de les connexions entre neurones; és a dir, la commutació integrada del cervell. La capacitat d'establir un gran nombre de sinapsis entre neurones permet de crear xarxes neuronals altament complexes, més en els humans que en altres animals.

Després de la conquesta de la bipedestació eficient s'imposaren diversos canvis anatòmics a partir de mutacions que donaren origen a individus més aptes per a sobreviure en la sabana. Un canvi de gran importància fou la progressiva transformació de la pelvis, que es va anar estrenyent entre una i altra espècie, cosa que permeté l'articulació entre el fèmur i la pelvis amb més verticalitat i així s'aconseguí una major versatilitat per a caminar i córrer. Aquest avantatge suposa la contrarietat de l'estrenyiment del canal del part, de manera que la criatura en néixer ha d'adoptar una presentació de més risc que la de qualsevol altre mamífer, el nadó neix donant l'esquena a la mare, la qual difícilment el podrà ajudar. Aquestes circumstàncies, acompanyades de l'existència d'un crani més gran, reforcen la convicció que, a diferència d'altres mamífers, les femelles humanes varen necessitar ajuda aliena per a garantir un part amb menys problemes.

L'existència d'activitat solidària en el col·lectiu homínid/humà va significar també, en algun moment de l'evolució, una important modificació hormonal en les dones (probablement també, i en altres aspectes, en els homes). La vida en comunitat, amb relacions progressivament més cooperatives i solidàries, va

disminuir l'estat d'estrès continu en què acostumen a viure els altres animals, la qual cosa va modificar les taxes d'algunes hormones, especialment els estrògens. En la dona aquest fet va tenir com a conseqüència l'alteració dels cicles sexuals, amb la consegüent desaparició dels espaiats períodes de zel propis dels altres mamífers. Aquest canvi conduí a l'augment del temps en què la dona es troba sexualment receptiva i degué facilitar l'aparellament habitual i prolongat entre la dona i l'home, fet que desvetllà la generació de vincles afectius.

El suport estructural de la capacitat afectivoemocional és a la cara interna i inferior del lòbul temporal de cada hemisferi cerebral, en les estructures del sistema límbic, que inclou els nuclis implicats en l'afectosolidaritat (amígdala lateral), en l'agressivitat (amígdala medial), en el sentiment de plaer, especialment sexual (septum) i també inclou el nucli implicat en la gestió de la memòria (hipocamp). Per a ser més exactes, caldria afegir a aquestes estructures una part del còrtex frontal anterior (prefrontal ventromedià), la lesió del qual altera la capacitat emocional i les funcions que permeten una eficaça interrelació social.

Comparant les estructures neurals entre cervells de diverses espècies, des de mamífers insectívors fins als pòngids i els humans, s'obtenen algunes conclusions de gran interès.

Com a cas extrem pot observar-se el gran desenvolupament del neocòrtex que en l'humà és, juntament amb el tàlem, el suport de la consciència, de la intel·ligència i del coneixement, a més de les funcions motores i sensorials. En un altre sentit, s'aprecia la progressiva reducció del còrtex olfatori, que en l'humà té una utilitat residual i limitada. Les estructures del sistema límbic, augmenten en l'humà, però de diferent manera. L'hipocamp (memòria) no arriba a doblar l'índex corresponent al del ximpanzé; sembla que amb ell tenim diferències més grans en el substrat de la consciència i el coneixement que en la capacitat de memoritzar. De totes maneres, cal no oblidar que l'herència genètica de l'humà només difereix en un 1,2 % respecte de la del ximpanzé. El nucli del septum (plaer) és tres vegades més gran en l'humà que en el ximpanzé, la qual cosa es pot interpretar com que en nosaltres el principi del plaer és un mòbil molt determinant. L'amígdala és una estructura crucial en els mamífers, especialment en l'humà. L'estimulació de la zona medial amigdalina produeix reaccions agressives de violència, mentre que l'estimulació de la part lateral condueix a sensacions de plaer i d'afecte, com els neuròlegs observem en algunes epilèpsies.

En comparar els índexs dimensionals comprovem que el creixement de l'estructura vinculada a l'agressivitat/violència (amígdala medial) és una mica més del doble que en els ximpanzés, mentre que el desenvolupament del substrat físic del plaer/afectivitat (amígdala lateral) és molt més gran. Pot afirmar-se que l'adquisició de coneixement és directament influïda pel sentiment de plaer i per les vivències emocionals d'afecte o d'agressivitat, cosa que, d'altra banda, sembla òbvia, perquè tots sabem que aprenem amb més facilitat allò que ens produeix satisfacció (plaer) i que ens han ensen-

yat amb afecte, amb amor, o bé perquè ho necessitem per a guanyar-nos la vida, defensar-nos o competir amb èxit (agressivitat).

“Les estratègies de la consciència humana es van desenvolupar, gràcies a la força canalitzadora dels mecanismes de la regulació biològica, dels quals l'evolució i els sentiments són expressions notables.” (F. Mora).

Els fenòmens que acabo d'esmentar poden resumir-se en tres: 1) part precoç en relació amb el gran desenvolupament cerebral ulterior; això no obstant, augment proporcional del crani de la criatura humana respecte al d'altres mamífers propers; 2) invalidació relativa de la mare en el període postpart, amb gran precarietat del nadó, i 3) evolució de les estructures del sistema límbic juntament amb canvis hormonals consecutius a la disminució de l'estrès.

Sense el desenvolupament de les actituds solidàries, el nadó no hauria sobreviscut, ni la mare hauria pogut alletar-lo, ni proporcionar-li nutrició i protecció en les adverses condicions de la cultura nòmada dels recol·lectors d'aliments. A més complexitat i a més desenvolupament cerebral, també és més gran la precarietat del nadó. A mesura que avança l'hominització, progressa l'encefalització i el període de la primera infància esdevé més fràgil i vulnerable; però alhora apareixen canvis estructurals en el sistema límbic que desenvolupen la capacitat emocional i les actituds solidàries.

Abans d'acabar vull mencionar que treballs recents (E. Bufill) demostren que l'expressió genètica i proteica neuronal poden haver-se accelerat en els humans, en relació amb els grans simis. Aquests canvis cerebrals poden haver ocorregut en l'evolució humana recent. Canvis evolutius que, d'altra banda, no s'han constatat en d'altres cèl·lules de l'organisme.

En els darrers 200.000 anys no ha canviat el volum del cervell humà, però algunes troballes suggereixen que fa uns 50.000 anys (paleolític superior) van haver-hi alguns canvis genètics que han fet possible tant la major longevitat dels individus com la selecció de gens que afavoreixen una més gran plasticitat sinàptica, que té a veure amb el manteniment de la integritat cognitiva en edats avançades. És possible que aquests canvis genètics neuronals estiguin en relació amb la utilització i transmissió de la cultura simbòlica complexa, amb l'aparició de l'art del paleolític superior.

No sabem si la cultura del paleolític superior fou conseqüència de l'augment demogràfic, o ambdues coses tenen l'origen en un augment de capacitats cognitives com a resultat de canvis moleculars que estimularen la generació de xarxes neurals més complexes (mes sàvies), i milloraren les capacitats cognitives com la memòria i el llenguatge.

El desenvolupament cerebral i, conseqüentment, les capacitats per al pensament simbòlic tenen una alta rendibilitat cultural i tecnològica, però alhora ens predisposen a malalties específicament humanes, com l'esquizofrènia i la malaltia d'Alzheimer.

No coneixem encara quines són les unitats biològiques bàsiques que determinen els diferents caràcters de la consciència,

però sabem que determinades lesions cerebrals amputen alguna funció mental. Sabem que per al correcte desenvolupament de la vida mental cal que existeixi indemnitat de les interconnexions entre les diferents àrees i nivells del cervell. Així, després d'un traumatisme cranial, encara que no causi lesions focals visibles en la ressonància magnètica, el pacient pot sofrir alteracions de la consciència, de la capacitat de raonar, del sentit crític i altres, la qual cosa s'atribueix a una disfunció molecular, en les connexions entre les xarxes neuronals, que no permeten un correcte funcionament del conjunt. El coneixement dels mecanismes moleculars (on un mediador químic pot tenir influències diverses), obrirà la porta a noves comprensions i terapèutiques de la patologia cerebral.

Senyores i senyors: els humans tenim la major capacitat de consciència del regne animal, que ens dota per a una gran capacitat d'abstracció i de vida mental. Però cal no oblidar que el cervell humà inclou les estructures reptilianes i dels mamífers filogenèticament més antics, i que vivim i ens relacionem amb totes les estructures unides, cosa que explica que juntament amb la gran capacitat per a la cultura i la tècnica (potser el segell més distintiu dels humans) mantenim les reaccions de defensa i d'agressió pròpies d'estadis més atàvics.

L'humà integra en el seu cervell allò que és més primari i allò que és més refinat; tenir-ho en compte és imprescindible si volem comprendre els seus mòbils i la seva conducta.

Senyores, senyors, gràcies per la seva atenció.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES:

1. Acarín N. *El cerebro del rey*. Barcelona RBA: 2001.
2. Boyd R, Silk JB. *Cómo evolucionarán los humanos*. Barcelona, Ariel, 2001.
3. Damasio AR. *El error de Descartes*, Barcelona Critica, 1996.
4. De Felipe J. i altres, *The pyramidal cell in cognition: a comparative study in human and monkey*, Neuroscience. 2001; 21: RC163 (1-5).
5. Eccles JC. *La evolución del cerebro: creación de la conciencia*, Barcelona, Labor, 1992.
6. Grassé P.P. *Zoología, vol 2, vertebrados*, Barcelona Toray - Masson, 1977.
7. Mora F. *El reloj de la sabiduría*, Madrid, Alianza, 2001
8. Tobeña A. *Anatomía de la agresividad humana*. Barcelona: Galaxia Gutenberg, 2001.

FORMACIÓ EVOLUTIVA DEL CEREBRO

El sistema nervioso en general y el cerebro en particular, es fruto de la evolución, de cambios sucedidos por azar y mantenidos por presentar una superior eficacia biológica. En la evolución del cerebro han influido factores ecológicos, dietéticos y sociales.

Los organismos unicelulares ya disponían de mecanismos para detectar señales y almacenar información. La especialización en la recepción y transmisión de señales dio lugar a la aparición de las neuronas.

La aparición del sistema nervioso se produjo en paralelo al desarrollo de la organización multicelular. En los animales

invertebrados, este sistema lo forman los nervios periféricos y uno o varios ganglios (agrupaciones neuronales encargadas de integrar la información). En los vertebrados aparece el encéfalo desarrollado, en relación con el tamaño corporal; las diferentes estructuras cerebrales se relacionan con la adaptación etoecológica de cada animal. En los humanos, por ejemplo, se aprecia un mayor desarrollo de las áreas temporales, relacionadas con la capacidad del lenguaje. El volumen cerebral alcanzado por el ser humano es la base que hizo posible el gran desarrollo cultural de estos individuos. Estudios recientes demuestran que en la evolución filogenética se produjo una cierta transformación celular: en los humanos, las neuronas de la corteza prefrontal desarrollan más dendritas y, por lo tanto, más posibilidades de establecer sinapsis.

Al diversificarse y desarrollarse los mamíferos apareció el neocórtex, base estructural de las denominadas funciones cerebrales superiores: lenguaje, razonamiento, planificación, moralidad, abstracción, capacidad para resolver problemas y para tomar decisiones.

El ser humano integra en su cerebro lo más primario (reacciones de defensa y de agresión) y lo más refinado (gran capacidad de abstracción y vida mental).

EVOLUTIONARY DEVELOPMENT OF THE BRAIN

The nervous system in general and the brain in particular is the fruit of evolution, of random changes that have lasted because of greater biological efficacy. Several ecological, dietary and social factors have influenced the evolution of the brain.

Unicellular organisms have mechanisms to detect signals and store information. Specialization in the reception and transmission of signals gave rise to the development of neurons.

The central nervous system appeared in parallel with the development of multicellular organization. In invertebrates, this system is composed of peripheral nerves and one or several ganglia (neuron groups designed to integrate information). In vertebrates, the brain is developed in relation to body size; the various brain structures are related to the eto-ecological adaptation of each animal. In humans, for example, the temporal areas, which are related to language capacity, show greater development. The size of the human brain is what has enabled the great cultural development of this species. Recent studies show that a certain cellular transformation occurred during phyloge-

netic evolution: in humans, the neurons of the prefrontal cortex developed a greater number of dendrites and, therefore, greater possibilities of establishing synapses.

Mammalian diversification and development led to the development of the neocortex, the structural base for what are known as the higher brain functions: language, reasoning, planning, morality, abstraction, the ability to solve problems and take decisions.

The human brain integrates the most primitive (defensive and aggressive reactions) and the most refined (an immense capacity for abstraction and intellectual life).

FORMACIÓ EVOLUTIVA DEL CERVELL

El sistema nerviós en general i el cervell en particular són fruit de l'evolució, de canvis succeïts per atzar i mantinguts perquè presenten una eficàcia biològica superior. En l'evolució del cervell, han influït factors ecològics, dietètics i socials. Els organismes unicel·lulars ja disposaven de mecanismes per a detectar senyals i emmagatzemar informació. L'especialització en la recepció i la transmissió de senyals va donar lloc a l'aparició de les neurones. L'aparició del sistema nerviós es va produir en paral·lel al desenvolupament de l'organització multicel·lular. En els animals invertebrats, aquest sistema el formen els nervis perifèrics i un o diversos ganglis (agrupacions neuronals encarregades d'integrar la informació). En els vertebrats apareix l'encèfal desenvolupat, en relació amb la mesura corporal; les diferents estructures cerebrals es relacionen amb l'adaptació etoecològica de cada animal. En els humans, per exemple, s'aprecia un desenvolupament superior de les àrees temporals, relacionades amb la capacitat del llenguatge. El volum cerebral assolit per l'ésser humà és la base que va fer possible el gran desenvolupament cultural d'aquests individus. Estudis recents demostren que en l'evolució filogenètica es va produir una certa transformació cel·lular: en els humans, les neurones de l'escorça prefrontal desenvolupen més dendrites i, per tant, més possibilitats d'establir sinapsi. En diversificar-se i desenvolupar-se els mamífers, va aparèixer el neocòrtex, base estructural de les denominades funcions cerebrals superiors: el llenguatge, el raonament, la planificació, la moralitat, l'abstracció, la capacitat per a resoldre problemes i per a prendre decisions. L'ésser humà integra en el seu cervell el que és més primari (les reaccions de defensa i les d'agressió) i el que és més refinat (una gran capacitat d'abstracció i la vida mental).

LA MALALTIA DE PARKINSON. UN EXEMPLE DE L'EVOLUCIÓ DELS CONEIXEMENTS MÈDICS

J. M. Grau Veciana
Catedràtic de Neurologia. Universitat Autònoma de Barcelona
Director del Servei de Neurologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

He escollit aquest tema per al meu discurs d'entrada com a membre corresponent de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya pel meu interès, de fa anys, per aquesta malaltia i perquè crec que realment resulta un veritable model de desenvolupament del coneixement i del progrés mèdics. Els progressos fets des de la seva descripció inicial fins avui són, al meu entendre, força representatius de l'evolució dels coneixements mèdics en els dos últims segles. Dividiré la meua exposició en les següents parts: la identificació clínica de la malaltia, la seva caracterització histopatològica, l'inici dels descobriments bioquímics, els progressos terapèutics i les aportacions de la genètica molecular.

LA IDENTIFICACIÓ CLÍNICA DE LA MALALTIA

L'any 1817, un metge general anglès, James Parkinson, va descriure, en només sis casos, la malaltia que avui porta el seu nom, amb una denominació força descriptiva de dos fets clínics cardinals dels malalts parkinsonians: *paralisis agitans*, és a dir, dificultats per al moviment i tremolor. La publicació original, fou editada per Neely i Jones a Londres¹, i posteriorment reeditada en facsímil el 1978². Si l'estudiem podem comprovar que gairebé tots els símptomes avui coneguts de la malaltia ja varen ésser descrits. En canvi, només un signe important, la rigidesa, hi manca, i també la possibilitat de trastorns cognitius, que va ésser descrita amb posterioritat. No és estranya l'omissió d'aquest darrer símptoma, si tenim en compte l'escassa esperança de vida dels malalts parkinsonians de l'època. En la seva descripció inicial, Parkinson plantejava la hipòtesi de la topografia espinal i bulbar de les lesions del sistema nerviós, justament per l'absència, segons ell, d'alteracions intel·lectuals i de la capacitat de judici.

A la primera meitat del segle XIX les aportacions clíniques, després de l'original, van ser poc rellevants³. En canvi, a la segona meitat del segle les aportacions dels neuròlegs francesos van ser importants. Al 1861, Trousseau⁴ va enriquir el coneixement de la malaltia de Parkinson en descriure amb detall la rigidesa, els trastorns posturals i l'afectació tardana de les funcions cognitives. En relació amb aquest últim punt, ell parlava de trastorns de la memòria i deteriorament intel·lectual. També va parlar de la bradicinèsia, com un alentiment dels moviments repetitius. Al 1880 i 1892, Charcot^{5,6} va millorar la descripció clínica en diferenciar el tremolor de repòs parkinsonià del tremolor intencional. També va referir-

se amb detall a la rigidesa muscular, als canvis posturals, a les alteracions de la marxa i als trastorns de l'equilibri i de l'escriptura.

La primera "ruptura" de la unitat nosològica de la malaltia de Parkinson va produir-se amb la descripció a Europa de l'encefalitis letàrgica de Von Economo⁷. En aquesta malaltia es va descriure l'aparició de símptomes parkinsonians, setmanes o mesos després del seu inici, i l'afectació del *locus niger*, entre d'altres estructures, en aquests casos de parkinsonisme postencefalític. Apareix així el concepte de parkinsonisme, referit als símptomes parkinsonians secundaris a una causa concreta i coneguda, en aquest cas teòricament infecciosa, i diferent de la malaltia de Parkinson o parkinsonisme essencial.

Al 1929, Critchley⁸ descriu el que ell denomina "parkinsonisme arterioscleròtic", en referència a la possibilitat que lesions vasculars dels ganglis bassals i del mesencèfal donessin símptomes molt semblants als de la malaltia de Parkinson, tot assenyalant-ne les diferències. D'aquesta forma, en aquell moment els parkinsonismes es dividien en: genuí o idiopàtic, postencefalític i vascular.

En els anys que van seguir i fins avui ha anat configurant-se el panorama actual de les síndromes parkinsonianes. El 1961, Adams, Van Bogaert i Van der Eeche⁹ van descriure una malaltia, l'anomenada degeneració estrionigral, en la qual les lesions són diferents a les de la malaltia de Parkinson amb unes manifestacions clíniques que poden ser semblants. El 1964, Steele, Richardson i Olzsewski¹⁰, amb la paràlisi supranuclear progressiva, van seguir enriquant el conjunt d'entitats clíniques d'aquest grup patològic. Podem veure a la taula I, la situació actual de les síndromes parkinsonianes. El grup de parkinsonismes secundaris està integrat pels produïts per una causa coneguda. El grup de parkinsonismes anomenats "plus" inclou malalties en què els símptomes parkinsonians són un element més dins d'una simptomatologia neurològica més complexa.

CARACTERITZACIÓ NEUROPATOLÒGICA

Després de la descripció clínica, la caracterització patològica no va produir-se fins els darrers anys del segle XIX i primers del segle XX. Probablement va ser Brissaud¹¹ a 1895 el primer en assenyalat la importància de la lesió de la substància negra en la patogènia de la malaltia de Parkinson. En tot cas hi ha que dir que va ser Tretiakoff al 1919¹² el que va definir amb claredat el seu paper en la malaltia. La lesió elemental més

Taula I
Classificació etiològica de les síndromes parkinsonianes

A.	Parkinsonisme idiopàtic o malaltia de Parkinson
B.	Parkinsonismes secundaris o simptomàtics
	Farmacològic
	Tòxic
	Postencefàlic i postvacunal
	Postraumàtic
	Vascular
	Hidrocefàlia
	Lesions ocupants d'espai
	Trastorns metabòlics
	Malalties causades per prions
C.	Parkinsonismes associats a malalties neurodegeneratives
	Paràlisi supranuclear progressiva
	Atròfies multisistèmiques
	Degeneració corticobasal gangliònica
	Malaltia amb cossos de Lewy difusos
	Complex esclerosi lateral amiotròfica-parkinsonisme-demència de Guam
	Malaltia d'Alzheimer amb parkinsonisme
	Malaltia de Huntington
	Síndrome de Hallervorden-Spatz
	Malaltia de Machado-Joseph
	Atròfies pal·lidals primàries
	Parkinsonisme amb amiotròfia
	Distonia-parkinsonisme
	Parkinsonisme amb demència, autosòmic dominant, associat a degeneració pal·lidopontonigral
D.	Altres
	Síndrome hemiparkinsonisme-hemiatròfia
	Calcinosi estriopal·lidodentada bilateral
	Parkinsonisme psicogen

característica, els cossos de Lewy, van ésser descrits per aquest autor l'any 1912¹³. En anys recents, s'ha pogut pensar que aquesta lesió podia tenir valor identificatiu, de forma que la malaltia de Parkinson potser hauria de dir-se malaltia dels cossos de Lewy. Però això no està encara gens clar.

Els cossos de Lewy són inclusions intracel·lulars molt típiques, encara que no exclusives, de la malaltia de Parkinson. S'han descrit a la malaltia d'Alzheimer, a la malaltia amb cossos de Lewy difusos, a la síndrome de Meige, a la senilitat, a l'atròfia multisistèmica, a la paràlisi supranuclear progressiva, a la degeneració corticobasal, a la malaltia de Hallervorden-Spatz, a l'atàxia-telangiectasi i a la panencefalitis esclerosant subaguda, entre d'altres. Estan formats per proteïnes fibril·lars d'uns 10-20 nm de diàmetre. Es tenyeixen amb anticossos contra filaments fosforilats i ubiquitina. Reaccionen dèbilment amb anticossos anti-*tau* i antitubulina.

Treballs posteriors van acabar de definir la topografia de les lesions, que, a més de la *pars compacta* de la substància negra, afecten també el *locus coeruleus*, el nucli dorsal del vage, a la substància reticular, la regió retrorúbica i el nucli pal·lid. Les lesions del còrtex cerebral no són massa importants en els casos sense demència. Hi ha increment de la lipofuscina en les neurones del còrtex cerebral i pèrdua d'immunoreactivitat per sinaptofisina en les capes plexiformes de l'hipocamp i en la capa molecular del *girus dentatus*¹⁴.

En els darrers anys s'ha dedicat una especial atenció als malalts parkinsonians amb demència i s'ha vist que podem trobar tres tipus de situacions neuropatològiques¹⁵. En alguns casos poc freqüents, la demència pot explicar-se per l'existència de pèrdua neuronal i gliosi en les regions parahipocàmiques, en l'hipocamp i en l'amígdala. Altres vegades hi ha les lesions característiques pròpies de la malaltia d'Alzheimer. En un tercer grup, es tracta de la malaltia amb cossos de Lewy difusos. També hi ha els casos, molt infreqüents, del complex parkinsonisme-demència familiar de l'illa de Guam o esporàdic, del parkinsonisme postencefàlic i del parkinsonisme idiopàtic amb degeneració neurofibril·lar.

ELS DESCOBRIMENTS BIOQUÍMICS

En començar la segona meitat del segle XX, a finals dels anys cinquanta, es va començar a conèixer la bioquímica de la malaltia de Parkinson, gràcies, principalment, als treballs fonamentals del grup de Carlsson^{16,17}, premi Nobel de Fisiologia i Medicina l'any passat, que van evidenciar, en animals d'experimentació, la importància de la dopamina en el control motor. L'any 1960, Ehringer i Hornykiewicz¹⁸ descriuen que en l'estriat de malalts parkinsonians les concentracions de dopamina són molt inferiors a les normals. Aquest fet important en el coneixement de la malaltia de Parkinson va tenir molt ràpidament, només un any després, una important repercussió terapèutica^{19,20}, com ja es veurà més endavant.

La dada neuropatològica més significativa en la malaltia de Parkinson és la desaparició de les neurones dopaminèrgiques.

Taula II
Principals propietats dels receptors dopaminèrgics

	D1 (D1A)	D2 (D2A)	D3 (D2B)	D4 (D2C)	D5 (D1B)
Gen	446 aa	414 aa (curt)	400 aa	387 aa	477 aa
Seqüència					443 aa (llarg)
Introns	no	sí (6)	sí (5)	sí (3)	no
Localització	5q31-q34	11q22-q23	3q13.3	11 p	4p 16.3
Homologia	vs d1: 100%	vs d1: 44%	vs d1: 41%	vs d1: 41%	vs d1: 80%
	vs d2: 44%	vs d2: 100%	vs d2: 75%	vs d2: 53%	vs d2: 46%
Adenililiclasa	estímul	inhibició	?	?	Estímul
Localització predominant	Neostriat S. negra Còrtex	Neostriat Còrtex frontal	Paleostriat Hipocamp	Bulbar	Hipotàlem
Afinitat per dopamina	Micromolar	Micromolar	Nanomolar	Submicromolar	Submicromolar
Agonista característic	SKF-38393 Fenoldopam	Bromocriptina Apomorfina	Quinpirole	?	SKF-38393
Antagonista característic	SCH-23390	Haloperidol	UH-232	Clozapina	SCH-23390

ques de la substància negra. La dopamina és sintetitzada en aquestes neurones i alliberada per les seves terminacions axòniques estriades²¹. A més d'aquesta síntesi intracel·lular en neurones dopaminèrgiques, segurament hi ha també un percentatge de síntesi en cèl·lules no dopaminèrgiques que podria arribar a ser de l'ordre del 10-20 % del total²². Un descobriment important va ser la comprovació del fet que existeixen dos tipus de receptor dopaminèrgic: els receptors D1, lligats a l'activació de l'adenilciclasa, i els D2, no lligats a aquest sistema enzimàtic^{23,24}. A més d'aquests dos tipus de receptor s'han descrit altres tres subtipus de receptor dopaminèrgic, els D3, D4 i D5²⁵⁻²⁷. Estructuralment, els cinc subtipus de receptor comparteixen el mateix model de receptor lligat a proteïna G, amb set dominis transmembrana. A la taula II poden veure's les característiques conegudes d'aquests subtipus de receptors²⁸. Els subtipus 1 i 5 tenen moltes similituds i també les tenen els 2, 3 i 4, per aquest motiu s'ha dit que en la pràctica hi hauria dos tipus bàsics de receptors dopaminèrgics: els D1, que englobarien també els D5, i els D2, que englobarien els D2, D3 i D4 antics. La majoria de receptors D1 i D2 estriats són postsinàptics, encara que hi ha una petita proporció d'autoreceptors presinàptics. A la substància negra els receptors D1 es troben en localització presinàptica en neurones peptidèrgiques o gabaèrgiques procedents de l'estriat. Els receptors D2 són autoreceptors somatodendrítics²⁹.

En la malaltia de Parkinson, a causa de la degeneració de les neurones de la *pars compacta* de la substància negra, s'observa en l'estriat una disminució molt important de la concentració de dopamina i una reducció de l'activitat dels sistemes enzimàtics de síntesi, dopadescarboxilasa i tirosinahidroxilasa. Els metabòlits de la dopamina, àcids homovanílic i dihidroxifenilacètic, també estan disminuïts, però menys que la dopamina, la qual cosa es considera indicativa de la preservació dels sistemes que degraden la dopamina, monoaminoxidases i catecol-O-metiltransferasa, i de la probable hiperfunció de les neurones dopaminèrgiques que resten³⁰.

Les tècniques de SPECT i PET, en vida del malalt, i les tècniques de marcatge radiomètric en teixit nerviós, *post mortem*, han permès estudiar l'estat dels receptors D1 i D2 en la malaltia de Parkinson. En fases inicials de la malaltia, en malalts no tractats amb L-dopa o agonistes dopaminèrgics, s'ha observat, en estudis *post mortem*, un increment dels receptors D1 i D2 de l'estriat³¹. Aquesta troballa s'ha confirmat *in vivo*, amb estudis amb PET, en el cas dels receptors D2, però no pel que fa referència als D1^{32,33}. En malalts que han rebut tractament amb L-dopa els nivells de receptors D1 i D2 són normals i van caient a mesura que la malaltia empitjora^{34,35}. Les dades disponibles amb referència als subtipus D3, D4 i D5 són menys consistents pel fet que la seva caracterització és molt recent.

El sistema dopaminèrgic no és l'únic afectat en la malaltia de Parkinson, que, per tant, no pot considerar-se una malaltia amb afectació selectiva d'aquest sistema. Si ens referim en

primer lloc al sistema colinèrgic, en el cervell humà hi ha dos grups principals de neurones colinèrgiques: les neurones colinèrgiques intrínseques estriats, que representen menys de l'1 % del total, i les neurones dels nuclis del prosencèfal basal i la substància innominada que es projecten sobre el neocòrtex, l'hipocamp i el còrtex entorinal. Les primeres participen en el control motor i connecten amb les neurones dopaminèrgiques nigroestriats, que tenen sobre elles una acció inhibidora; les segones tenen funcions mnemòniques i cognitives. En els pacients parkinsonians sense demència, l'activitat de l'enzim colinaacetiltransferasa (CAT) és normal en l'estriat³⁰. Fa relativament poc que s'ha demostrat l'existència d'un increment de l'activitat colinèrgica estriatal consecutiva a la disminució de la inhibició dopaminèrgica³⁶. En els pacients parkinsonians amb demència hi ha una disminució de la CAT i de la síntesi d'acetilcolina a l'escorça cerebral, que és proporcional a la gravetat de l'afectació cognitiva^{30,36-38}.

Els receptors colinèrgics no han estat tan ben estudiats com els dopaminèrgics per l'absència de radiol·ligands específics per a tots els cinc subtipus identificats. Sembla que els receptors muscarínics es conserven en l'estriat i en el neocòrtex. En canvi, hi ha una disminució dels receptors muscarínics no-M1 de l'hipocamp³⁶.

Pel que fa al sistema noradrenèrgic, se sap que el *locus coeruleus*, origen principal de tota la innervació noradrenèrgica, degenera en la malaltia de Parkinson^{21,39}. A conseqüència d'aquesta lesió s'observa una disminució dels seus metabòlits, 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol, del sistema enzimàtic de síntesi, dopamina-b-hidroxilasa, i dels receptors adrenèrgics α_2 ^{40,41}. Els receptors b-adrenèrgics estan preservats o incrementats, segurament per una hipersensibilitat postsinàptica³⁰. Es desconeix la traducció clínica d'aquests fets, però podrien estar relacionats amb l'afectació cognitiva⁴².

Els nuclis principals de la innervació serotoninèrgica són el nucli del rafe del tronc cerebral. S'han observat disminucions de la serotonina i del seu metabòlit principal, l'àcid 5-hidroxindolacètic en regions com el còrtex, l'hipocamp i els ganglis basals. En canvi, les concentracions són normals a l'amígdala, la substància negra i el còrtex entorinal. És possible que aquestes anomalies siguin importants per explicar la depressió, present en molts malalts parkinsonians⁴³.

Les modificacions descrites del sistema gabaèrgic són poc importants en la malaltia de Parkinson, malgrat la importància d'aquest sistema de neurotransmissió en els ganglis basals. S'han trobat increments de l'activitat gabaèrgica en el putamen i en el pàl·lid en estudis *post mortem* de malalts parkinsonians^{44,45}, encara que es desconeix el significat exacte d'aquestes anomalies.

Les concentracions de neuropèptids en l'estriat de malalts amb malaltia de Parkinson es troben baixes respecte a controls normals, especialment en la substància negra i en el pàl·lid, però no es coneix la relació entre aquestes anomalies i la clínica dels malalts o els tractaments emprats.

ELS PROGRESSOS TERAPÈUTICS

El primer tractament de la malaltia de Parkinson va ser introduït per Charcot⁵⁶ i consistia en la utilització dels alcaloides de la belladona, per les seves propietats anticolinèrgiques. De fet va ser l'únic tractament farmacològic disponible fins l'aparició el 1946 dels anticolinèrgics sintètics, introduïts per Sigvald⁴⁶ i que, amb moltes limitacions, encara s'utilitzen actualment.

Com ja he dit, el descobriment del paper de la dopamina en el funcionament dels ganglis basals^{16,17} i de la gran disminució de la seva concentració en l'estriat en la malaltia de Parkinson¹⁸ van portar als primers assaigs terapèutics amb levodopa, el seu precursor immediat, que, a diferència de la dopamina, sí que passa la barrera hematoencefàlica^{19,20}. L'èxit d'aquests primers treballs va ser confirmat posteriorment^{47,48} i va representar un dels fets més notables de la neurofarmacologia del segle XX, per la gran repercussió social que va tenir. Els que vàrem tenir la sort de viure l'extraordinària millora que va significar per als malalts, sotmesos fins llavors gairebé a la cruel evolució natural de la malaltia de Parkinson, en som testimonis. Posteriorment, la introducció dels inhibidors perifèrics de les descarboxilases, la benserazida i la carbidopa, van millorar la farmacocinètica de la levodopa fent-la més manejable i suprimint efectes secundaris^{49,50}. Una alternativa potencialment útil són les formes d'alliberament perllongat, d'introducció més recent, així com altres formes galèniques d'administració.

Després de l'eufòria inicial, l'ampliació de la nostra experiència i el pas del temps ens van ensenyar les complicacions tardanes del tractament perllongat amb levodopa: fluctuacions motores, discinèsies, efectes secundaris psiquiàtrics, pèrdua d'eficàcia. Aquestes complicacions i aquests problemes, descrits ja fa molts anys, no han estat solucionats més que de forma parcial i persisteixen actualment.

La introducció amb èxit de la levodopa no va representar un fre per als progressos de la terapèutica farmacològica de la malaltia de Parkinson. Van continuar les investigacions per trobar noves possibilitats de tractament. El 1969 va observar-se, casualment, que l'amantadina, un fàrmac antigripal, era útil per al tractament de la malaltia de Parkinson⁵¹. El seu paper com a antagonista dels receptors NMDA del glutamat, conegut actualment, podria ser el responsable del seu mecanisme d'acció⁵². Actualment es considera que pot ser un fàrmac útil com a fàrmac auxiliar o de segon ordre en alguns moments evolutius de la malaltia⁵³.

Els problemes del tractament perllongat amb levodopa van estimular la recerca de nous fàrmacs i un dels grups que es va explorar és el dels agonistes dopaminèrgics, és a dir, substàncies estimulants dels receptors dopaminèrgics que no requereixen, com la levodopa, cap pas enzimàtic intracel·lular per a actuar. Amb això vol obviar-se un dels motius per a la pèrdua d'eficàcia de la levodopa, que és la pèrdua progressiva de neurones dopaminèrgiques. El primer fàrmac d'aquest grup conegut com antiparkinsonià és l'apo-

morfina⁵⁴. Posteriorment s'han introduït la bromocriptina⁵⁵, la lisurida⁵⁶, la pergolida⁵⁷, el ropinirole⁵⁸ i el pramipexol⁵⁹, per citar només els comercialitzats entre nosaltres. Aquests fàrmacs constitueixen una bona aportació al tractament de la malaltia de Parkinson. Les seves principals indicacions són: tractament inicial de la malaltia, tractament de manteniment juntament amb la levodopa i tractament de fases avançades i amb complicacions, juntament amb levodopa. L'apomorfina és un poderós agonista dopaminèrgic però amb dos problemes pràctics: els vòmits com a efecte secundari i la seva vida mitjana curta. El primer problema s'ha solucionat gairebé del tot amb la coadministració de domperidona. El segon limita la seva utilitat a situacions concretes en què es necessiti una estimulació dopaminèrgica intensa i ràpida, encara que sigui de curta durada. Una alternativa reservada a situacions especials pot ser la perfusió contínua per via endovenosa.

Les dues vies principals de degradació de la dopamina són les monoaminoxidases i la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Teòricament, el bloqueig d'aquestes dues vies ha de comportar un increment de la disponibilitat de dopamina i per tant ha de tenir un efecte antiparkinsonià. La selegilina és un fàrmac inhibidor selectiu i irreversible de la monoaminoxidasa tipus B i també se li han atribuït diverses accions farmacològiques: inhibició dels receptors dopaminèrgics presinàptics, bloqueig de la recaptació de dopamina, reducció de la formació de peròxids derivats de la desaminació oxidativa de la dopamina, bloqueig de la toxicitat del MPTP i bloqueig de l'apoptosi^{60,61}. Aquest conjunt d'accions l'han definit com un neuroprotector, a més del seu possible efecte antiparkinsonià directe. S'ha vist que pot ser útil en fases inicials de la malaltia i com a tractament coadjuvant de la levodopa, per a reduir-ne les dosis i per a tractar, transitòriament, l'acinèsia de final de dosi.

Hi ha comercialitzats dos fàrmacs inhibidors de la COMT, tolcapona⁶² i entacapona⁶³. El primer va demostrar la seva eficàcia, juntament amb levodopa, en el tractament de les complicacions motores simples o d'empitjorament "final de dosi"⁶⁴. Malauradament, la seva toxicitat hepàtica, encara que poc freqüent, va motivar que l'Agència Europea del Medicament ordenés la seva retirada del mercat, ja que es van notificar tres casos d'hepatitis fulminant. L'entacapone s'ha mostrat útil en malalts amb fluctuacions motores del tipus de l'empitjorament de "final de dosi"; incrementa el temps d'on respecte al d'off.

Els nombrosos problemes que apareixen en els malalts parkinsonians al cap del temps, i per als quals no es disposa de solucions del tot efectives, han estat la causa del ressorgir dels procediments quirúrgics per al tractament de la malaltia de Parkinson. La cirurgia sobre estructures cerebrals fonades ja havia estat utilitzada molts anys abans de l'aparició de la levodopa. Al final dels anys trenta, Meyers⁶⁵ va iniciar la cirurgia de la nansa lenticular, i va publicar millores del tremolor i de la rigidesa. Ell feia un abordatge transventricular. A la dècada

dels cinquanta, Fenelon⁶⁶ i Guiot⁶⁷ van introduir la tècnica de l'abordatge subfrontal per a arribar a la nansa lenticular. En els mateixos anys, Cooper⁶⁸, de forma accidental, va observar millores de la malaltia de Parkinson amb la lligadura de l'artèria coroïdal anterior encara que aquesta tècnica no va prosperar per les seves elevades mortalitat i morbiditat. La cirurgia estereotàctica va ésser iniciada en l'home el 1947 per Spiegel i els seus col·laboradors⁶⁹ i va consolidar-se als anys cinquanta. En aquells anys el tàlem va ser la diana preferida i va mantenir-se així fins a l'arribada de la levodopa⁷⁰. La introducció de la levodopa va significar, amb el seu èxit espectacular, la quasi desaparició dels tractaments quirúrgics de la malaltia de Parkinson.

En l'actualitat, el tractament quirúrgic ha tornat a aplicar-se per diversos motius. En primer lloc, com ja he dit, a conseqüència dels greus problemes de la levodopateràpia a llarg termini. En segon lloc, pels considerables avenços realitzats en diferents camps de les neurociències, neuroanatomia, neurofisiologia, neuroquímica, neurocirurgia, que han permès una cirurgia molt més racional, més precisa i menys iatrogènica. A més, el canvi de la mentalitat mèdica ha comportat un millor control de les indicacions i dels resultats de la cirurgia.

Per resumir la situació actual pot dir-se que^{71,72}: la cirurgia de la malaltia de Parkinson ha de fer-se amb registre electrofisiològic intraoperatori; la talamotomia només està indicada en casos excepcionals; la pal·lidotomia està indicada en el cas de discinèsies invalidants i asimètriques i només es fa unilateralment; l'estimulació talàmica s'aplica en els malalts amb el tremolor de llarga duració com a símptoma predominant o gairebé únic; l'estimulació subtalàmica està indicada en malalts amb fases d'*off* invalidants i probablement és la tècnica amb millor futur de les emprades actualment; l'estimulació pal·lidal sembla una bona tècnica en malalts amb discinèsies greus.

En les malalties neurològiques anomenades degeneratives, i la malaltia de Parkinson n'és una, es planteja, en els darrers anys, la suplència de les cèl·lules perdudes amb trasplantaments cel·lulars que compensin les mancances produïdes⁷³. La idea és vella però la possibilitat de realitzar-la és relativament recent. A partir d'estudis fets en animals d'experimentació, s'ha arribat a la convicció que és possible aconseguir la supervivència funcional de cèl·lules dopaminèrgiques fetals implantades en el teixit cerebral i també de cèl·lules emparentades de procedència autòloga perifèrica, com les de la medulla suprarenal o del cos carotídi. També s'han estudiat els efectes beneficiosos d'un grup de substàncies anomenades factors neurotròfics, utilitzades soles o juntament amb els implantaments cel·lulars. L'èxit d'aquests estudis ha afavorit la seva aplicació humana, però hem de considerar-la encara en el terreny experimental i evitar conclusions prematures. Aquesta consideració evitarà, a més, que puguin repetir-se experiències poc afortunades com la dels autotrasplantaments de medulla suprarenal.

APORTACIONS DE LA GENÈTICA MOLECULAR

La hipòtesi genètica sempre ha estat considerada com una de les possibles a l'hora d'estudiar l'etiologia de la malaltia de Parkinson. Malgrat algunes opinions favorables⁷⁴, encara que posteriorment molt criticades, a l'existència de factors hereditaris, la idea preponderant fins fa relativament pocs anys era la de l'absència de factors genètics. Aquesta idea es fonamentava en estudis poblacionals i en un treball clàssic de concordança en bessons univitel·lins i bivitel·lins⁷⁵. La introducció de noves tècniques, com la tomografia d'emissió de positrons, ha permès estudiar millor els malalts asimptomàtics⁷⁶ o presimptomàtics i reconsiderar els treballs citats, de manera que hem assistit en els últims anys a una revalorització del paper dels factors genètics.

En la malaltia de Parkinson s'ha demostrat l'existència d'una agregació familiar, és a dir, d'una freqüència de presentació de la malaltia més elevada de l'esperada entre els familiars dels malalts. Aquest fet s'interpreta com a indicatiu de l'existència de factors genètics de predisposició, del tipus d'una herència poligènica. D'altra banda s'ha observat l'existència de famílies afectades de malaltia de Parkinson amb patrons autosòmics dominant i recessiu^{77,78}. Aquestes observacions de parkinsonisme familiar són poc freqüents; representen menys del 5 % de la totalitat de parkinsonians, però el seu estudi té un gran interès pel que pot significar d'aproximació al coneixement de la malaltia de Parkinson. En les descripcions de transmissió autosòmica recessiva, la família més coneguda és d'origen italià amb membres afectats a Amèrica del Nord i Itàlia, fet que exclou la participació de factors ambientals. S'ha identificat el gen responsable de la malaltia en el braç llarg del cromosoma 4 (4q21-22) i recentment s'ha demostrat que correspon al gen de la a-sinucleïna, que codifica una proteïna presinàptica que probablement està relacionada amb la plasticitat neuronal^{79,80}. Encara no es coneixen prou bé les conseqüències que poden tenir en el sistema nerviós les mutacions trobades en el gen de la a-sinucleïna. És molt interessant assenyalar que en la malaltia d'Alzheimer s'ha trobat que una proteïna de 35 aminoàcids, derivada de la sinucleïna, és un dels principals constituents de les plaques senils. A més, la sinucleïna té molts llocs d'unió per b-amiloide i s'expressa intensament en els llocs on les plaques senils són abundants. Aquests fets suggereixen l'existència de relacions entre les malalties de Parkinson i d'Alzheimer, com de fet ja s'havia dit, amb dades clíniques i neuropatològiques⁸¹.

Les mutacions descrites del gen de la proteïna parkina o gen Park-2 són responsables de la majoria de parkinsonismes familiars coneguts fins ara. Tenen una transmissió autosòmica recessiva. El gen es troba en el cromosoma 6 (6q25.2-q27), té 12 exons i codifica una proteïna de 465 aminoàcids⁸².

Hi ha moltes famílies amb malaltia de Parkinson en les quals no s'ha trobat cap mutació dels gens de la sinucleïna o de la parkina. En elles s'han estudiat diferents gens relacionats amb el metabolisme de la dopamina sense trobar cap anomalia⁸³.

També s'han d'esmentar, per acabar, les mutacions descrites en el cas de parkinsonismes familiars units a demència. Hi ha publicada una família afectada d'una mutació en el gen de la proteïna precursora de l'amiloide, amb demència i parkinsonisme i amb cossos de Lewy difusos en l'examen neuropatològic⁸⁴. Nosaltres també hem observat una família espanyola semblant de la qual no disposem, fins ara, de l'estudi genètic. En les demències frontotemporals, lligades al cromosoma 17, és freqüent l'associació d'una demència amb un parkinsonisme i amb l'existència de dipòsits patològics de proteïna *tau* en els ganglis basals i en l'escorça frontal i temporal⁸⁵. Finalment, vull dir que aquesta revisió no té la pretensió d'ésser exhaustiva, sinó, com ja he dit, de cridar l'atenció sobre alguns dels formidables progressos fets per les neurociències en el camp d'una malaltia neurològica tan clàssica com de permanent actualitat.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. Londres: Sherwood, Neely and Jones, 1817.
- Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. Edició facsimil. Merck Sharp & Dohm, 1971.
- Barraquer L, Martí MJ, Gil D, Barraquer ML. Evolució històrica del coneixement de la enfermedad de Parkinson. En: Tratado sobre la enfermedad de Parkinson. Cap.2 pp 15-23. Madrid: Luzán 5, S.A. Ed., 1997.
- Trousseau A. Tremblement senile et paralysie agitante. En: Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris. Baillière, 1981.
- Charcot JM. De la paralysie agitante. Leçons sur les maladies du système nerveux, recueillies et publiées par Bourneville. Paris, 1880; 1: 155-188.
- Charcot JM. Leçons sur les maladies du système nerveux faites a la Salpêtrière. En: Delahaye et Lecrosnier. Paris, 1892.
- Bogaert L van, Théodorides M. Constantin von Economo. The Man and the Scientist. Viena: Verlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, 1979.
- Critchley M. Arteriosclerotic Parkinsonism. Brain 1929;52:23-83.
- Adams R, Van Bogaert L, Van der Eeche H. Dégénérescences nigroestriées et cerebello-nigro-estriées. Psychiat Neurol 1961;142:219-59.
- Steele JC, Richardson JC, Olsewzsky J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brainstem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. Arch Neurol 1964;10:333-59.
- Brissaud R. Pathogénie des symptômes de la maladie de Parkinson. Leçons sur les maladies nerveuses recueillies et publiées par H. Meige. Paris 1985;1: 469-87.
- Tretiakoff C. Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Sömmerring avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. Thèse, Paris, 1919.
- Lewy FH. Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans. Dtsch Z Nervenheilk 1912;50:50-5.
- Ferrer I. Neuropatología de las enfermedades de los ganglios basales. En: Jiménez FJ, Luquin MR, Molina JA, ed. Tratado de los trastornos del movimiento, cap. VII. Madrid: IM & C, 1998;125-44.
- Gaspar P, Gray F. Dementia in Parkinson's disease. A neuropathological study of 32 cases. Acta Neuropathol 1984;64:43-52.
- Carlsson A, Lindquist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. Nature 1957;180:1200.
- Carlsson A, Lindquist M, Magnusson T, Waldeck B. On the presence of [³H]-hydroxytyramine in brain. Science 1958;127:471.
- Ehringer H, Hornykiewicz O. Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des Extrapyramidalen System. Wien Klin Wochenschr 1960;38:1236-9.
- Barbeau A, Murphy GF, Sourkes TL. Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia. Science 1961;133:1706-7.
- Birkmayer W, Hornykiewicz O. Der L-3,4-dioxyphenylalanine (L-Dopa) Effekt bei der Parkinson-Akinese. Wien Klin Wochenschr 1961;73:787-8.
- Jellinger K. The pathology of parkinsonism. En: Marsden CD, Fahn S, ed. Movement Disorders 2. Londres: Butterworths, 1987; p. 124-65.
- Melamed E, Hefti F, Wurtman RJ. Nonaminergic striatal neurons convert exogenous L-dopa to dopamine in parkinsonism. Ann Neurol 1980;8:559-63.
- Kebabian JW, Calne DB. Multiple receptors of dopamine. Nature 1979;277:93-6.
- Seeman P. Brain dopamine receptors. Pharmacol Rev 1980; 32: 229-313.
- Sokoloff P, Giros B, Martres M, Bouthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D₃) as a target for neuroleptics. Nature 1990;347:146-51.
- Van Tol HH, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, et al. Cloning of the gene for a human dopamine D₄ with high affinity for the antipsychotic clozapine. Nature 1991;350:614-9.
- Sunahara RK, Guan HC, O'Dowd BF, Seeman P, Laurier LG, et al. Cloning of the gene for a human dopamine D₅ receptor with higher affinity for dopamine than D₁. Nature 1991;350:614-9.
- Surmier DJ, Reiner A, Levine MS, Aiano MA. Are neostriatal dopamine receptors colocalized? Trends Neurosci 1993;16:299-305.
- Robertson HA. Dopamine receptors interactions: some implications for the treatment of Parkinson's disease. Trends Neurosci 1992;15:201-6.
- Agid Y, Javoy-Agid F, Ruberg M. Biochemistry of Neurotransmitters in Parkinson's Disease. En: Marsden CD, Fahn S, ed. Movement Disorders 2. Londres: Butterworth, 1987; p. 166-230.
- Palacios JM, Landwehrmeyer B, Mengod G. Brain dopamine receptors: characterization, distribution and alteration in disease. En: Jankovic J, Tolosa E, ed. Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993; p. 35-54.
- Rinne JO, Laihinen A, Nagren K, Ruottinen H, Ruotsalainen U, Rinne UK. PET demonstrates different behaviour of striatal dopamine D-1 and D-2 receptors in early Parkinson's disease. J Neurosci Res 1990;27:494-9.
- Guttman M, Seeman P, Reynolds GP, Riederer P, Jellinger K, Tourtelotte WW. Dopamine D₂ receptor density remains constant in treated Parkinson's disease. Ann Neurol 1986;19:487-92.
- Ahlskog JE, Richelson E, Nelson A, Kelly PJ, Okasaki H, Tyce GM, et al. Reduced D₂ dopamine and muscarinic cholinergic receptor densities in caudate specimens from fluctuating parkinsonian patients. Ann Neurol 1991;30:185-91.
- Reches A, Wagner R, Jackson-Lewis V, Yablonskaya-Altes E, Fahn S. Chronic levodopa or pergolide administration induces down-regulation of dopamine receptors in denervated striatum. Neurology 1984;34:1208-12.
- Rodríguez-Puertas R, Pazos A, Pascual J. Cholinergic markers in degenerative parkinsonism: autoradiographic demonstration of high-affinity choline uptake carrier hyperactivity. Brain Res 1994;636:327-32.
- Kish SJ, Chang LJ, Mirchandani L, Shannack K, Hornykiewicz O. Progressive supranuclear palsy: relationship between extrapyramidal disturbances, dementia, and brain neurotransmitter markers. Ann Neurol 1985;18:530-6.
- Ruberg M, Javoy-Agid F, Hirsch E, Scatton B, L'Heureux R, Hauw JJ et al. Dopaminergic and cholinergic lesions in progressive supranuclear palsy. Ann Neurol 1985;18:523-9.
- Agid Y, Javoy-Agid F, Ruberg M, Pillon B, Dubois B, Duyckaerts C et al. Progressive supranuclear palsy: Anatomoclinical and biochemical considerations. Avd Neurol 1986;45:191-206.
- Cash R, Ruberg M, Raisman R, Agid Y. Adrenergic receptors in Parkinson's disease. Brain Res 1984;322:269-75.
- Pascual J, Berciano J, González AM, Grijalba B, Figols J, Pazos A. Autoradiographic demonstration of loss of alpha₂-receptors in progressive supranuclear palsy. Preliminary report. J Neurol Sci 1993;114:165-9.
- Cash R, Dennis T, L'Heureux R, Raisman R, Javoy-Agid F, Scatton B. Parkinson's disease and dementia: norepinephrine and dopamine in locus coeruleus. Neurology 1987;37:42-6.
- McCance-Katz EF, Marek KL, Price LH. Serotonergic dysfunction in depression associated with Parkinson's disease. Neurology 1992;42:1813-4.
- Perry TL, Javoy-Agid Y, Fibiger HC. Striatal GABAergic neuronal activity is not reduced in Parkinson's disease. J Neurochem 1983;40:1120-3.
- Kish SJ, Rajput A, Gilbert J, Rozdilski B, Chang LJ, Shannack K, Hornykiewicz O. GABA is elevated in striatal but not in extrastriatal regions in Parkinson's disease. Correlation with striatal dopaminergic loss. Ann Neurol 1986; 20:26-31.
- Sigwald J, Bovet D, Dumond J. Le traitement de la maladie de Parkinson par le chlorhydrate de diethylaminoethyl-N-thiodiphenylalanine. Rev Neurol 1946; 78:581.
- Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino-acids and modification of parkinsonism. N Engl J Med 1967;276:374-9.
- Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of Parkinsonism-chronic treatment with L-dopa. N Engl J Med 1969;280:337-45.

49. Bartholini G, Burkard WF, Pletscher A, Bates HM. Increase cerebral catecholamines caused by 3,4-dihydroxyphenylalanine after inhibition of peripheral decarboxylase. *Nature* 1967;215:852-3.
50. Porter CC, Watson LS, Titus DC, Tolaro JA, Byer SS. Inhibition of dopa decarboxylase by the hydrazine analog of methyl dopa. *Biochem Pharmacol* 1962;11:1067-72.
51. Schwab RS, England AC. Amantadine HCl (Symmetrel) and its relation to L-Dopa in the treatment of Parkinson's disease. *Trans Am Acad Neurol Assoc* 1969;94:85-90.
52. Lupp A, Lucking CH, Koch R, Jackisch R, Feuerstein TJ. Inhibitory effects of the anti-Parkinson drugs nemantine and amantadine on N-methyl-D-aspartate evoked acetylcholine release in the rabbit caudate nucleus in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:717-24.
53. Kulisevsky J, Tolosa E. Amantadine in Parkinson's disease. En: Koller WC, Paulson G, ed. *Therapy of Parkinson's disease*. New York: Marcel Dekker, 1995; p. 123-36.
54. Schwab RS, Amadori LV, Lettwin JY. Apomorphine in Parkinson's Disease. *Trans Am Neurol Assoc* 1951; 76: 251.
55. Calne DB, Plotkin C, Williams AC, Nutt JG, Neophytides A, Teychenne PF. Long-term treatment of parkinsonism with bromocriptine. *Lancet* 1978;1:735-8.
56. Agnoli A, Ruggieri A, Baldassarre M, Stocchi F, Denara A, Falaschi P. Dopamine ergots in parkinsonism. En: Calne DB, Horowski R, McDonald J, Wattke W, ed. *Lisuride and other dopamine agonists: basic mechanism and endocrine and neurological effects*. New York: Raven Press, 1983; p. 404-18.
57. Lieberman AN, Goldstein M, Gopinathan G, Leibowitz M, Neophytides A, Walker R et al. Further studies with pergolide in Parkinson's disease. *Neurology* 1982;32:1181-4.
58. Bowen WP, Coldwell MC, Hicks H. Ropinirole, a novel dopaminergic agent for the treatment of Parkinson's disease, with selectivity for cloned dopamine D-3 receptors. *Br J Pharmacol* 1993;110 (Supl): 939.
59. Shannon KM, Bennet JP, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology* 1997; 49: 724-728.
60. Chrisp P, Mammen G, Sorkin E. Selegiline, a review of its pharmacology symptomatic benefits and protective potential in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 1991;1:228-48.
61. Olanow W, Mytilineou C, Tatton W. Current status of Selegiline as a neuroprotective agent in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:55-8.
62. Pollak P, Limousin P, Gervason CL, Perret JE. Prolongation of levodopa-induced "on" motor periods by Ro 40-7592, a catechol-o-methyltransferase inhibitor in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993;34:316.
63. Ruottinen HM, Rinne K. A double-blind pharmacokinetic and clinical dose-response study of entacapone as an adjuvant to levodopa therapy in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:283-96.
64. Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuation in levodopa-treated Parkinson's disease treated patients. *Ann Neurol* 1997;42:747-55.
65. Meyers R. The modification of alternating tremors, rigidity and festination by surgery of the basal ganglia. *Research Neur and Ment Dis Proc* 1942;21:602-65.
66. Fenelon F. Bilan de quatre années de pratique d'une intervention personnelle pour maladie de Parkinson. *Rev Neurol* 1953;89:580-5.
67. Guiot G, Brion S. Traitement des mouvements anormaux par la coagulation pallidale. *Technique et résultats*. *Rev Neurol* 1953;89:578-80.
68. Cooper IS. Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements and parkinsonism. *Psychiat Quart* 1953;27:317-9.
69. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science* 1947; 349-50.
70. Bravo GI, Cooper IS. A clinical and radiological correlation of the lesions produced by chemopallidectomy and thalamectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1959;22:1-10.
71. Grupo de Estudio de los Trastornos del Movimiento. *Guías de Práctica Clínica en la Enfermedad de Parkinson*. Neurología (supl). 2000.
72. Guridi J, Gorospe A, Ramos E, Rodríguez MC, Linazasoro G, Obeso J. Tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson. En: Obeso JA, Tolosa E, Grandas F, ed. *Tratado sobre la enfermedad de Parkinson*. Madrid: Luzán Ed, 1997;pp. 387-96.
73. López Lozano JJ. Trasplantes neurales, factores tróficos y otros tratamientos experimentales en la enfermedad de Parkinson. En: Jiménez FJ, Luquin MR, Molina JA, ed. *Tratado de los Trastornos del Movimiento*, Madrid: IM & C. Madrid, 1998; p. 375-423.
74. Mijónes H. Paralysis agitans: a clinical and genetic study. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1949;25 (Supl 54):1-195.
75. Marttila RJ, Kaprio J, Koskenvuo M, Rinne UK. Parkinson's disease in a nationwide twin cohort. *Neurology* 1988;38:1217-9.
76. Burn JD, Mark MH, Playford DE, Maraganore DM, Zimmerman TR, Duvoisin RC et al. Parkinson's disease in twins studied with ¹⁸F-dopa and positron emission tomography. *Neurology* 1992;42:1894-900.
77. Golbe LJ, Di Iorio G, Sanges G, Lazzarini AM, La Sala S, Bonavita V et al. Clinical genetic analysis of Parkinson's disease in the Contursi kindred. *Ann Neurol* 1996; 40: 767-775.
78. Matsumine H, Saito M, Shimoda-Matusbayashi Tanaka H, Ishikawa A, Nakagawa-Hattori Y, et al. Localization of a gene for an autosomal recessive form of juvenile parkinsonism to chromosome 6q25.2-27. *Am J Human Genet* 1997; 60:588-96.
79. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE, Di Iorio et al. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science* 1996;274:1197-9.
80. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the a-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045-7.
81. Chase TN. A gene for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1997;54: 1156-1157.
82. García de Yébenes J. Genética de la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 2001;16:1-10.
83. Gasser T, Wszolek ZK, Troffater J, Ozelius L, Uitti RJ, Lee CS et al. Genetic linkage studies in autosomal dominant parkinsonism: evaluation of seven candidate genes. *Ann Neurol* 1994;36:387-96.
84. Plante-Bordeneuve V, Taussing D, Thomas F, Said G, Wood NW, Marsden CD et al. Evaluation of four candidate genes encoding proteins of the dopamine pathway in familial and sporadic Parkinson's disease: evidence for association of a DRD2 allele. *Ann Neurol* 1997;48:589-93.
85. Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AA, Jones MZ, D'Amato CJ, Gilman S. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. *Ann Neurol* 1997;41:706-15.

LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. UN EJEMPLO DE LA EVOLUCIÓN DE LOS CONOCIMIENTOS MÉDICOS

Los progresos realizados en la enfermedad de Parkinson desde su descripción inicial a principios del siglo XIX hasta hoy son muy representativos de la evolución de los conocimientos médicos en los dos últimos siglos.

La identificación clínica de la enfermedad se produjo en 1817 por James Parkinson, que señaló la existencia de temblor y dificultades para el movimiento. Con posterioridad, se describió la presencia de rigidez y los trastornos cognitivos, puestos de manifiesto al prolongarse la supervivencia de los enfermos. Apareció después el concepto de parkinsonismo, referido a la existencia de síntomas parkinsonianos secundarios a una causa concreta y conocida.

A finales del siglo XIX se produjo la primera caracterización neuropatológica, al señalarse la importancia de la lesión de la sustancia negra en la patogenia de la enfermedad de Parkinson. En 1912 se identificaron los cuerpos de Lewy, característicos pero no exclusivos de esta enfermedad.

Al iniciarse la segunda mitad del siglo XX se realizaron avances en el conocimiento del sustrato bioquímico de la enfermedad: la desaparición de las neuronas dopaminérgicas

cas de la substància negra conlevava la disminució de las concentraciones de dopamina. Asimismo, se describieron los diferentes receptores dopaminérgicos. Otros sistemas afectados en la enfermedad de Parkinson son el colinérgico, el noradrenérgico y el serotoninérgico.

Estos conocimientos desembocaron en aplicaciones terapéuticas. La introducción de la levodopa representó uno de los hechos más notables de la farmacología del siglo XX. El hecho de que su uso prolongado motivara la aparición de complicaciones tardías, estimuló la investigación de nuevos fármacos (agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la catecolomethyltransferasa) y la introducción de técnicas quirúrgicas (pallidotomía; estimulación talámica, subtalámica o palidial) o del trasplante de células dopaminérgicas fetales. Finalmente, las nuevas técnicas de genética molecular han permitido estudiar los casos de agregación familiar y se han identificado diversas mutaciones relacionadas con la aparición de la enfermedad.

PARKINSON'S DISEASE. AN EXAMPLE OF PROGRESS IN MEDICAL KNOWLEDGE

The advances achieved since Parkinson's disease was first described in the nineteenth century until today are highly representative of the progress of medical knowledge in the last two centuries.

The disease was clinically identified in 1817 by James Parkinson who described tremor and movement difficulties. Subsequently, rigidity and cognitive disorders, which became evident due to greater survival among patients, were described. Next came the concept of Parkinsonism, which refers to parkinsonian symptoms secondary to a specific and known cause.

The first neuropathological description appeared at the end of the nineteenth century when the importance of the substantia nigra in the pathogenesis of Parkinson's disease was noted. Lewy bodies, which are characteristic but not exclusive of the disease, were identified in 1912.

At the beginning of the twentieth century, advances were made in knowledge of the biochemical substrate of the disease: disappearance of the dopaminergic neurons of the substantia nigra decreases dopamine concentrations. Likewise, the various dopaminergic receptors were described. Other systems affected by Parkinson's disease are the cholinergic, noradrenergic, and serotoninergic systems. This knowledge led to therapeutic applications. The introduction of levodopa was one of the most important pharmacological milestones of the twentieth century. The late complications produced by prolonged use of this drug stimulated research into new drugs (dopaminergic agonists,

catechol-O-methyltransferase inhibitors) and the introduction of surgical techniques (pallidotomy, thalamic, subthalamic or pallidal stimulation) and fetal dopaminergic cell transplantation.

Finally, new techniques of molecular genetics have allowed the study of cases of familial aggregation and have identified several mutations associated with this disease.

LA MALALTIA DE PARKINSON. UN EXEMPLE DE L'EVOLUCIÓ DELS CONEIXEMENTS MÈDICS.

Els progressos duts a terme en la malaltia de Parkinson des de la seva descripció inicial, a principis del segle XIX, fins avui són molt representatius de l'evolució dels coneixements mèdics en els dos últims segles.

La identificació clínica de la malaltia, la va fer el 1817 James Parkinson, que va assenyalar l'existència de tremolor i de dificultats per al moviment. Amb posterioritat, es van descriure la presència de rigidesa i els trastorns cognitius, que es van posar de manifest quan es va prolongar la supervivència dels malalts. Va aparèixer després el concepte de parkinsonisme, referit a l'existència de símptomes parkinsonians secundaris a una causa concreta i coneguda.

A finals del segle XIX es va produir la primera caracterització neuropatològica, en assenyalar-se la importància de la lesió de la substància negra en la patogènia de la malaltia de Parkinson. El 1912 es van identificar els cossos de Lewy, característics però no exclusius d'aquesta malaltia. A principis de la segona meitat del segle XX es van fer avanços en el coneixement del substrat bioquímic de la malaltia: la desaparició de les neurones dopaminèrgiques de la substància negra comportava la disminució de les concentracions de dopamina. Així mateix, es van descriure els diferents receptors dopaminèrgics. Altres sistemes afectats en la malaltia de Parkinson són el colinérgic, el noradrenèrgic i el serotoninèrgic.

Aquests coneixements van desembocar en aplicacions terapèutiques. La introducció de la levodopa va representar un dels fets més notables de la farmacologia del segle XX. El fet que el seu ús prolongat motivés l'aparició de complicacions tardanes va estimular la investigació de nous fàrmacs (agonistes dopaminèrgics, inhibidors de la catecolomethyltransferasa) i la introducció de tècniques quirúrgiques (pallidotomia, estimulació talàmica, subtalàmica o palidial) o del trasplant de cèl·lules dopaminèrgiques fetals.

Finalment, les noves tècniques de genètica molecular han permès estudiar els casos d'agregació familiar i s'han identificat diverses mutacions relacionades amb l'aparició de la malaltia.

SITUACIÓ DE LA PSIQUIATRIA ACTUAL

J. Vallejo i Ruiloba

La psiquiatria com a ciència comença el seu camí a finals del segle XVIII, a França, coincidint amb la Revolució Francesa. Durant el segle XIX, sota l'impuls de l'escola francesa i alemanya, s'apropa a la medicina i estableix les bases de la psicopatologia descriptiva, que entre 1820 i 1850 es consolida, ja que es reconeix l'estabilitat de les manifestacions patològiques i la garantia que els fenòmens psicopatològics són reconeixibles i expressió de desajustaments orgànics interns¹. Així mateix, des del coneixement de les malalties mentals greus, que s'observen en els manicomis, es desenvolupa un sistema de classificació que culmina amb Kraepelin el 1896, en consolidar-se un sistema categorial que considera dues malalties mentals nuclears: la demència precoç (posteriorment anomenada esquizofrènia) i la psicosi maniaco-depressiva.

Cap a finals del segle XIX coincideixen tres figures que propulsaran la psiquiatria del segle XX. Ens referim a l'anomenat Kraepelin, que representa el model mèdic i la psiquiatria clínicobiològica; Freud, que abandera la psicoanàlisi i Paulov, que sí bé era fisiòleg va permetre amb la seva teoria dels reflexos la implantació del posterior conductisme.

Durant el segle XX es desenvolupen les tres escoles abans citades, sense que es produeixin grans canvis fins a mitjans de segle, coincidint amb el final de la Segona Guerra Mundial. Decau el poder de la psiquiatria alemanya, s'introdueixen a la dècada dels 50 els psicofàrmacs moderns, irromp amb força la psiquiatria social, que aconsegueix el seu màxim protagonisme a la dècada dels 70, i la mediocre psiquiatria nord-americana es convulsiona a la mateixa dècada i inicia un camí irreversible cap a un renovat model mèdic².

A les dues últimes dècades, amb l'avanç inexorable de la psiquiatria americana i la pèrdua de poder de l'europea, es produeixen una sèrie de fenòmens, que analitzarem més detalladament, en diferents ordres: nosologia, epidemiologia, etiopatogènia i terapèutica.

NOSOLOGIA

Encara que la classificació de Kraepelin va ser la base nosològica de la psiquiatria durant el segle xx, el cert és que el 1967 Pörlsen troba vigents 340 classificacions psiquiàtriques que reflecteixen la dispersió de criteris. D'una altra banda, en les dues últimes dècades s'han imposat dues classificacions en l'àmbit internacional. Ens referim al DSM III, que es va publicar als Estats Units el 1980 i ha tingut diversos successors fins a arribar al recent DSM IV-R. Comporta un intent de classificar

els trastorns psíquics amb criteris estrictament clínics. Així mateix, el 1992 l'OMS publica la CIE-10, que en el seu apartat psiquiàtric (F) s'aproxima als DSM. Totes dues han repercutit en la psiquiatria internacional, especialment en els DSM americans. Actualment la selecció de les mostres en els treballs d'investigació, publicats en revistes prestigioses de l'especialitat, es fa sempre amb aquests criteris, especialment amb els dels DSM.

Malgrat l'indubtable avanç que han imposat els DSM i la CIE-10, per a aconseguir un llenguatge comú, certes crítiques s'han manifestat, especialment sobre els primers²:

- Són sistemes atèorics i purament descriptius, la qual cosa pot comportar una regressió i impulsar una psiquiatria superficial.
 - Introdueixen la quantificació en el diagnòstic, la qual cosa entra en contradicció amb la tradició clínica, emparada en la intuïció i el coneixement teoricoclínic.
 - Les categories s'estableixen per consens, que no sempre garanteix validesa diagnòstica.
 - Es basen en l'anomenat "fèrmen de tancament", que limita el nombre de símptomes.
 - Permeten diagnòstics fiabils, però escassament vàlids.
 - Es qüestiona la validesa de la distinció entre l'eix I (malalties) i l'eix II (trastorns de la personalitat).
 - Es mostra la inclusió inapropiada d'alguns trastorns.
 - S'acusa als DSM d'estar massa adherits a valors socials erràtics i poc sòlids, com la novetat i el pragmatisme.
- En definitiva, s'ha avançat a nivell nosològic, però estem lluny d'una classificació definitiva. La creació de grups d'experts per a unificar les dues classificacions existents (DSM-IV-R i CIE-10) és així mateix un excel·lent aval respecte al futur.

EPIDEMIOLOGIA

Encara que la prevalença de les grans malalties psiquiàtriques era coneguda fa dècades (esquizofrènia: 1 %; psicosis maniaco-depressiva: 0,8 %), en els últims anys el refinament de la metodologia dels estudis epidemiològics i l'elaboració d'amplis treballs de camp en grans grups de població ha permès un millor reconeixement de la prevalença i la incidència, no només de les malalties greus sinó també de la resta de patologies. El perfeccionament d'aquests estudis ha proporcionat, tanmateix, dades sociodemogràfiques sobre la patologia psiquiàtrica i els factors de risc per a partir aquests trastorns. L'únic problema correspon a certa sobrevaloració de la preva-

lença per a una incorrecta precisió clínica, la qual cosa es reflecteix freqüentment en un augment irraonable de la patologia psiquiàtrica.

ETIOPATOGÈNIA

Fins fa quatre dècades la psiquiatria tenia uns coneixements molt simples de la etiopatogènia de les malalties psiquiàtriques. En termes generals, es considerava que les psicosis (esquizofrènia, psicosi maniacodepressiva, paranoia) tenien una etiologia biològica, si bé poques dades, a part de la genètica, avalaven aquesta presumpció. A les neurosis, se'ls adjudicava un origen psicològic, sota el supòsit del conflicte infantil que va plantejar la psicoanàlisi, atès que fins i tot la psiquiatria acadèmica oficial no psicoanalítica també va assumir la possible conflictivitat psicològica en aquests casos, si bé s'allunyava de les interpretacions psicoanalítiques. Els trastorns de personalitat tenen, així mateix, una consideració psicosocial. Finalment, totes les patologies conegudes com a trastorns exògens (de causa corporal coneguda) tenien, òbviament, la consideració de quadres de base orgànica.

Malgrat això, la posició que la psiquiatria té respecte de la etiopatogènia de les malalties psiquiàtriques han canviat substancialment en aquestes quatre dècades. Dos factors han contribuït, segons la nostra opinió, a tal canvi: 1) la irrupció dels moderns psicofàrmacs a la dècada dels 50 (clorpromacina al 1952; iproniàcida i imipramina al 1957; clordiacepòxid al 1958), i 2) la possibilitat d'estudiar la base biològica dels trastorns psíquics mitjançant instruments de mesura cada vegada més fins, tant de genètica, com des de la bioquímica (neurotransmissors, receptors, segons missatgers, etc.), la psicofisiologia (potencials evocats, P300) i la imatge cerebral (TAC, RNM, SPECT, PET)³. El coneixement del mecanisme d'acció dels diferents psicofàrmacs ha contribuït, així mateix, a establir hipòtesis etiopatogèniques dels diferents trastorns psiquiàtrics⁴.

Concretament l'esquizofrènia i la psicosi maniacodepressiva, avui coneguda com a trastorn bipolar, han estat confirmades com a patologies d'etiopatogènia biològica. En el cas de l'esquizofrènia, els estudis genètics, les anomalies estructurals cerebrals, sobretot en pacients crònics, unes altres disfuncions neurobiològiques, i la resposta clara als antipsicòtics i nul·la a la psicoteràpia han confirmat la suposada base neurobiològica que li van adjudicar els clàssics⁵.

Així mateix, els estudis genètics, les anomalies bioquímiques i la resposta al liti i altres eutimitzants han ratificat l'etiopatogènia biològica del trastorn bipolar⁶.

Malgrat això, els canvis més espectaculars s'han produït en l'àmbit de les clàssiques neurosis. La consideració psicològica d'aquests quadres ha donat pas a plantejaments etiopatogènics mixtos, biopsicològics o estrictament neurobiològics. En concret, la histèria (avui disgregada en les noves classificacions), la hipocondria i les fòbies conserven l'arrel de base psi-

cològica, si bé en les fòbies socials i l'agorafòbia es considera una participació de base biològica⁷. En el cas de les clàssiques neurosis d'angoixa, avui dissociades en ansietat generalitzada i crisi d'angoixa (atacs de pànic), es manté la consideració psicològica de la primera (ansietat generalitzada), però les crisis d'angoixa han adquirit la condició de trastorns neurobiològics per la seva base genètica, la càrrega d'antecedents familiars, la possibilitat de ser provocades amb lactat sòdic, CO₂ o iohimbina, les anomalies bioquímiques i la bona resposta als antidepressius⁸. En general s'assumeix que allò que s'hereta és una vulnerabilitat al neuroticisme, representat per la predisposició a descàrregues neurovegetatives⁹.

En el cas del trastorn obsessiu-compulsiu (TOC), el canvi ha estat encara més espectacular, ja que de considerar-se una patologia de naturalesa psicològica que traduïa un conflicte infantil, ha passat en les dues dècades a ser valorat com un trastorn neurobiològic, secundari a una disfunció del circuit d'Alexander que connecta el lòbul frontal amb els ganglis basals (putamen, nucli caudat) i el tàlem¹⁰. Els estudis sobre imatge cerebral, mitjançant la RNM, l'SPECT i fonamentalment el PET, han consolidat aquesta nova perspectiva etiopatogènica del TOC.

La visió de les depressions també ha experimentat un canvi, ja que des de les hipòtesis bioquímiques dels anys 60¹¹ les dades sobre una base biològica d'aquests trastorns han anat augmentant fins a configurar les teories modernes sobre els receptors i els segons missatgers⁴. En definitiva, excepte les depressions neuròtiques, la resta d'aquests trastorns afectius es valoren en base a la neurobiologia i es tracten amb tècniques biològiques (antidepressius, TEC, etc.).

Finalment, els trastorns de la personalitat, que gaudien d'una consideració psicosocial, es debaten entre aquest prisma i la possibilitat que alguns (personalitat esquizotípica, personalitat obsessiva, personalitat límit) tinguin un substrat neurobiològic que sigui accessible a psicofàrmacs¹².

En definitiva, paral·lelament als avanços en altres branques del saber (genètica, bioquímica, neuroimatge), la psiquiatria ha experimentat un acostament a posicions més biològiques i, per tant, més properes a la medicina actual que, encara que valora els aspectes psicològics i socials de l'emmalaltiment humà, prioritza les bases biològiques de les malalties, en la recerca d'una aproximació integral.

TERAPÈUTICA

Fins al 1950, les terapèutiques en psiquiatria eren molt rudimentàries i gairebé incidien sobre l'etiopatogènia dels diferents trastorns. Tan sols les tècniques de provocació de convulsions (per cardiazol o càmfora), propugnades per Von Meduna a la dècada dels 30, i que cristal·litzaven en l'electroxoc (provocació de crisis epilèptiques per corrent elèctrica), que es va iniciar al 1938, així com les cures de Sakel, que es van aplicar al tractament de l'esquizofrènia, van ser terapèutiques de

certa efectivitat en el tractament dels trastorns psíquics greus.

Malgrat tot, és a la dècada dels 50 quan la clorpromacina (1952) s'imposa en el tractament de la psicosi i la imipramina (1957), i la iproniazida (1957) en el de les depressions, així com les sals de liti en la psicosi manícodepressiva (1949). Per primera vegada la humanitat disposa de tractaments actius que incideixen en el nucle etiopatogènic d'aquestes malalties, la qual cosa s'evidencia en el descens espectacular de pacients en hospitals psiquiàtrics i la possibilitat de rehabilitació comunitària ambulatoria d'aquests malalts.

Certament la psiquiatria ha canviat radicalment en l'última meitat de segle gràcies als psicofàrmacs moderns, que permeten un abordatge més solvent d'aquestes malalties. Encara que es manté un subgrup de pacients greus i refractaris en totes les patologies greus (10-20 %), la resta ha millorat sensiblement.

Malgrat això, la família dels antipsicòtics, els antidepressius, els tranquil·litzans i els eutimitzans s'ha perfeccionat en els últims anys. En front dels antipsicòtics i als antidepressius, han aparegut nous fàrmacs que si bé no superen als clàssics en eficàcia posseeixen una clara millor tolerància, menys efectes secundaris i, en definitiva, permeten un tractament més ben acceptat, la qual cosa és important si considerem que moltes vegades el tractament és crònic i el pacient tendeix a abandonar-lo si té efectes secundaris. El mateix passa amb els tranquil·litzans i, en l'àmbit dels eutimitzans, el solvent liti s'ha complementat amb altres fàrmacs, la majoria antiepilèptics (carbameceptina, valproat sòdic, topiramato, gabapentina, lamotrigina) que s'utilitzen cada vegada més àmpliament, i ofereixen expectatives en casos resistents.

Des d'una altra perspectiva, el tractament dels trastorns psiquiàtrics s'ha ampliat i millorat notablement des de l'àmbit de les terapèutiques psicossocials. Les psicoteràpies breus ofereixen ajuda en el cas dels conflictes psicològics, la teràpia interpersonal i cognitiva en les depressions i les tècniques de modificació de conducta en patologies diverses (fòbies socials, trastorns obsessius, agorafòbies simples, trastorns de l'alimentació, etc.). Així mateix, la rehabilitació s'aplica amb èxit relatiu en esquizofrènies cròniques.

En definitiva, la terapèutica psiquiàtrica ofereix moltes més alternatives que fa poques dècades i un panorama alentador per al futur, ja que l'investigació en aquest camp avança incessantment.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Berríos G. Descriptive psychopathology: conceptual and historical aspects. *Psychol Med* 1984;14:303-13.
2. Vallejo J. La psicopatología en el momento actual. *Archivos de Psiquiatría* (en prensa).
3. Cervilla J, García-Ribera C. *Fundamentos biológicos en psiquiatría*. Barcelona: Masson, 2000.
4. Cuenca E, Alamo C, López-Muñoz. Mecanismo pre y postsinápticos como base del tratamiento antidepressivo. En: Pallardó F, ed. *Depresión Estado Actual*. Valencia: Fundación valenciana de Estudios Avanzados, 2002.
5. Buckley YP. Schizophrenia. *Psychiatric Clin North Am* 1998;21(1).

6. Goldberg J, Harrow M. *Bipolar Disorders. Clinical, course and outcome*. Washington: American Psychiatric Press, 1999.
7. Vallejo J. Fobias. En: Vallejo J, ed. *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría* (5.ª ed.). Barcelona: Masson, 2002.
8. Vallejo J. Trastornos de angustia. En: Vallejo J, ed. *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría* (5.ª ed.). Barcelona: Masson, 2002.
9. Zuckerman M. *Vulnerability to psychopathology. A biosocial model*. Washington: American Psychological Association, 1999.
10. Vallejo J. El TOC como paradigma de los cambios conceptuales de la psiquiatría. En: Vallejo J, ed. *Update Psiquiatría 2002*. Barcelona: Masson, 2002.
11. Vallejo J. Teorías bioquímicas clásicas de la depresión. En: Vallejo J, Cuenca E, ed. *Depresión y Noradrenalina*. Barcelona: Doyma, 1999.
12. Bernardo M, Roca M. *Trastornos de la personalidad*. Barcelona: Masson, 1998.

SITUACIÓN DE LA PSIQUIATRÍA ACTUAL

En las dos últimas décadas, coincidiendo con el avance de la psiquiatría americana y la pérdida de poder de la europea, se producen una serie de fenómenos en diferentes aspectos: nosológico, epidemiológico, etiopatogénico y terapéutico.

En el ámbito nosológico se ha avanzado, pero aún se está lejos de una clasificación definitiva; la creación de grupos de expertos para unificar las dos clasificaciones existentes (DSM IV R y CIE 10) es una esperanza para el futuro.

En los últimos años, el refinamiento de la metodología de los estudios epidemiológicos y la realización de amplios trabajos de campo ha permitido un mejor conocimiento de la prevalencia y de la incidencia de las enfermedades psiquiátricas, así como de sus factores de riesgo.

En cuanto a la etiopatogenia, paralelamente a los avances en otras ramas del saber (genética, bioquímica, neuroimagen) la psiquiatría ha experimentado un acercamiento a posiciones más biológicas, aunque se siguen valorando los aspectos psicológicos y sociales.

En la última mitad de siglo los modernos psicofármacos han permitido un abordaje más solvente de estas enfermedades, aunque existe todavía un subgrupo de pacientes refractarios al tratamiento. Los fármacos más modernos, aunque no superan a los clásicos en eficacia, poseen una mejor tolerancia y causan menos efectos secundarios. También han mejorado de forma sustancial las terapias psicossociales.

THE CURRENT SITUATION OF PSYCHIATRY

In the last two decades, coinciding with the rise of American psychiatry and the loss of influence of the European branch, a series of phenomena in various fields has been produced: nosological, epidemiological, etiopathogenic and therapeutic.

Progress has been made in the field of nosology but definitive classification is still a long way off; the creation of expert groups to unify the two existing classifications (DSM IV and CIE 10) provides hope for the future.

In the last few years, more refined methodology in epidemiological studies and large field studies have improved knowledge of the incidence and prevalence of psychiatric disorders and their risk factors.

Concerning etiopathogenesis, in parallel with advances in other branches of knowledge (genetics, biochemistry, neuroimaging), psychiatry has adopted a more biological approach, although psychological and social aspects are still important.

In the last half of the century, modern drugs have increased the resolution of these disorders, although a subgroup of patients remains refractory to treatment. The latest drugs do not provide greater efficacy than classical drugs but their tolerability is better and they cause fewer side effects. Psychosocial therapies have also improved.

SITUACIÓ DE LA PSIQUIATRIA ACTUAL

En les dues últimes dècades, coincidint amb l'avanç de la psiquiatria americana i la pèrdua de poder de l'europea, es produeixen una sèrie de fenòmens en diferents aspectes:

nosològics, epidemiològics, etiopatogènics i terapèutics.

En l'àmbit nosològic, s'ha avançat, però encara s'està lluny d'una classificació definitiva; la creació de grups d'experts per a unificar les dues classificacions existents (DSM IV R i CIE 10) és una esperança per al futur.

En els últims anys, el refinament de la metodologia dels estudis epidemiològics i la realització d'amplis treballs de camp han permès un millor coneixement de la prevalença i de la incidència de les malalties psiquiàtriques, així com dels seus factors de risc.

Quant a l'etiopatogènia, paral·lelament als avanços en altres branques del saber (genètica, bioquímica, neuroimatge), la psiquiatria ha experimentat un apropament a posicions més biològiques, encara que es continuen valorant els aspectes psicològics i socials.

En l'última meitat de segle, els psicofàrmacs moderns han permès un abordatge més solvent d'aquestes malalties, tot i que encara existeix un subgrup de pacients refractaris al tractament. Els fàrmacs més moderns, encara que no superen els clàssics en eficàcia, tenen una tolerància millor i causen menys efectes secundaris. També han millorat de forma substancials les teràpies psicossocials.



Discurs d'ingrés com a acadèmic d'honor

GRAVITACIÓ I MEDICINA

David Cardús

Professor Emèrit Baylor College of Medicine. Houston. Texas. USA.

L'estudi dels efectes de la gravitació sobre els éssers vius, en el nostre cas, sobre l'home, podria, potser, entendre's millor explicant, primer, què és la gravitació. Aquesta explicació pot fer-se observant els efectes que la gravitació té sobre els objectes i construint una teoria que faci l'explicació generalitzada. Així va fer-ho Newton pere primera vegada ara fa uns tres-cents anys.

L'acció de la gravetat sobre el cos humà fou ignorada fins que va existir la possibilitat de trasllador-nos a l'espai. És un fet que la diferència entre viure a la terra o a qualsevol altra part del món propera és la gravetat. Tots saben avui que un home que pesa 80 kg a la terra pesa només 13,5 kg a la lluna i que aquesta diferència de pes es deu a la força de la gravetat. Però, què és la gravetat?

Tractem d'explicar-ho de la forma que ho feu Marshall Burns, sense entrar en detalls que podrien posar en dubte que aquesta explicació sigui total i completa. Pensem com si l'univers fos un lloc de quatre dimensions en el qual tres de les quatre es refereixen a les distàncies entre objectes i la quarta és la distinció perceptiva del temps. Aquest univers de quatre dimensions és allò a què ha donat el nom d'"espai-temps".

Tres regles s'apliquen a l'espai-temps:

Primera: L'espai-temps es corba en resposta a la presència d'objectes en ell.

Segona: El pas que un objecte ocupa entre un punt de l'espai-temps i un altre punt és, si no està afectat per forces electromagnètiques o nuclears, el més curt entre els dos punts.

Tercera: Un pas recte en l'espai-temps correspon a un moviment tridimensional amb velocitat constant. Un pas corbat en l'espai-temps correspon a un moviment tridimensional amb acceleració constant.

Així, en l'espai profund, on no hi ha gaires objectes, l'espai-temps és quasi pla, segons la primera regla. Si l'espai-temps és pla, aleshores el pas més curt entre dos punts és sempre una línia recta, o sigui que la segona regla significa que l'espai-temps seguirà línies rectes. La tercera regla diu que aquests passos en línia recta apareixen sempre en les percepcions tridimensionals com a moviments amb velocitat constant. Així, en l'espai profund, lluny de tota altra cosa, els objectes es mouen amb una velocitat constant. Això explica la llei de la inèrcia, que diu que objectes en moviment continuen en moviment i objectes en repòs continuen en repòs.

Einstein va arribar a la conclusió que la força de la gravetat devia ésser una força diferent de les altres forces perquè és una força que afecta tots els objectes de la mateixa manera. Per tant, aquesta força deu ésser una propietat del mateix espai. Així, va concebre que un cos amb massa exerceix una atracció gravitatòria perquè produeix una curvatura de l'espai, no perquè interaccioni directament amb el cos (fig. 1).

Quan un objecte és a prop d'una gran massa com, per exemple, un planeta o una estrella, l'espai-temps és molt corbat. En una regió de l'espai-temps d'aquest tipus no hi ha passos rectes, de manera que tot moviment tridimensional és accelerat. És d'aquesta acceleració, que se'n diu gravetat. És el que fa que les gotes de pluja caiguin cap a la superfície terrestre i que els satèl·lits es mantinguin en òrbita entorn de la terra. Cal remarcar, no obstant això, que no és l'acceleració la que de per si causa el pes. Un cos que cau no pesa gens fins que es posa en contacte amb la terra, és a dir, amb una superfície que l'atura. Quan hom camina per la terra, el pas més curt en l'espai-temps és a través de la seva superfície, però l'estructura del planeta impedeix el pas cap al seu centre empenyent el cos cap amunt, és a dir, en sentit contrari. És aquesta força que s'oposa al pas del cos el que constitueix el pes.

Així, la raó per la qual una persona pesa menys a la lluna que a la terra és que la lluna és més petita, té menys massa, i l'espai-temps que l'envolta és menys corbat. Com que la curvatura és menor, els objectes, quan hi cauen, ho fan d'una forma menys accelerada, la qual cosa vol dir que la lluna no ha d'empenyer tant per a mantenir el cos sobre la seva superfície, i això significa menys pes.

Vivint, com viu, sobre la superfície del planeta terra, per tant en una part de l'espai-temps molt corbada, tot ésser humà està sotmès, des del dia del naixement, a la força gravitatòria.

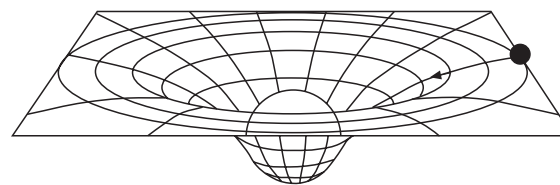


Fig. 1. Segons la teoria d'Einstein, la força de la gravetat és una propietat de l'espai. Un cos amb massa exerceix una atracció gravitatòria perquè produeix una curvatura de l'espai, no perquè interaccioni directament amb el cos.

En estar constantment sotmès a aquesta força, s'estableix un procés d'adaptació que comença amb l'habilitat per a adquirir la bipedestació i amb el desenvolupament d'una sèrie de mecanismes fisiològics que permeten que l'individu canviï la postura d'horitzontal a vertical d'una forma normal. Tots sabem que l'ésser humà tarda aproximadament un any a posar-se dret i que no es tracta solament d'adquirir força muscular per a aguntar el pes, sinó que, a més, hi ha una sèrie de processos neurològics, que inclouen el sistema nerviós vegetatiu, que necessiten un temps per a madurar i arribar a l'estat en què l'equilibri per a mantenir la posició vertical pot ésser sostingut durant un temps indefinit. La interferència d'aquest procés adaptatiu en aquest període inicial de la vida és la causa d'algunes malalties.

En el curs del temps, l'home s'ha anat adaptant al seu ambient físic, dintre d'uns certs límits de variació. Per a certes variables d'aquest ambient físic, com per exemple, la temperatura, la pressió atmosfèrica o la pressió parcial de l'oxigen, la variació ocorre d'una forma natural i experimentable per l'home, i fa temps que se sap que més enllà d'uns certs límits de variació de cada una d'aquestes variables la vida és incompatible. Pel que fa a la gravetat, la variació a la superfície de la terra és pràcticament nul·la. L'adaptació a la constant gravetat és el que ha fet que es donés per descomptada la seva presència i que fos un factor quasi totalment omès en les seves conseqüències fisiològiques i mèdiques. De fet, fins que no es van inventar els coets i va començar l'era de l'exploració espacial per l'home, circumstància en la qual es van experimentar els efectes de la manca de gravetat, hom no va tenir idea del que l'adaptació a la gravetat havia significat en el funcionament habitual del cos humà.

Breument, l'home percep el món exterior a través d'uns òrgans estructuralment diferenciats que anomenem receptors. Aquests receptors són sensibles a forces que existeixen en el seu ambient. Els receptors que coneixem són els otòlits, els dels canals semicirculars, el fus muscular, els corpuscles de Vater-Pacini-Ruffini, els de Meisnere, els plexes nerviosos i els de l'ull, la retina. Els otòlites i els canals semicirculars constitueixen el sistema vestibular. Les forces a l'ambient són de distinta natura, però es divideixen en dos grups: les forces de naturalesa accelerativa i les forces de naturalesa no-accelerativa. Les forces acceleratives estan constituïdes per la gravitació, sobre la qual l'home no té cap control, i les produïdes per moviments (forces inercials), que a la vegada poden ésser produïdes per instruments (moviments lineals o rotatoris) o per l'home mateix (el que se'n diuen forces immanents). Les forces no-acceleratives poden ser mecàniques, produïdes per tensions internes o compressions internes o externes, i forces no-mecàniques, com per exemple els lligams químics, les atraccions macromoleculares, els potencials de membrana i l'adhesivitat. Les forces acceleratives són també identificades com a forces gravitoinercials, mentre que les no-acceleratives són identificades com a forces agravitoinercials (Graybiel, 1975). Les forces agravitoinercials adquireixen gran importàn-

cia en ambients on no hi ha gravetat. Les forces agravitoinercials no-mecàniques van d'un extrem, en el qual són tan grans que l'absència de la gravetat no té cap conseqüència pràctica, a l'altre extrem, en el qual la seva influència és percebuda. No sabem ben bé encara com aquests receptors funcionen d'una forma integrada amb el sistema nerviós central per a poder donar una explicació fisiològica als fenòmens que s'observen quan la força gravitatòria de l'ambient varia.

Quan l'home es desplaça de l'ambient terrestre a l'espai, la força de la gravetat disminueix des d'una G fins a prop de zero G, i s'observen canvis anatòmics i funcionals que s'han revelat en tots els éssers vius durant el vol espacial real o el simulat a la terra. Enfoquem ara l'atenció als efectes de la microgravetat que s'han observat en els estudis fets a l'home en el curs dels últims quaranta anys d'explotació espacial.

Els mecanismes subjacents a la microgravetat són essencialment tres: la disminució de pes, el canvi en l'aferentació dels receptors i la redistribució dels fluids corporals.

L'efecte de la disminució del pes es fa sentir sobre el múscul i l'esquelet ossi. Com intervenen els distints receptors i com s'integren amb el sistema nerviós central no és clar. Els canvis de distribució de fluids són més comprensibles i afecten principalment el sistema circulatori.

EFECTES SOBRE EL SISTEMA CIRCULATORI

Estudis de 96 a 185 dies de durada a l'espai, duts a terme en el *Salyt 6* per Korezenko i els seus col·laboradors, reportats el 1981, van demostrar que existia un desplaçament de fluids en direcció cefàlica amb acumulació de fluids al cap, congestió nasal, mal de cap, edema facial i engorgitament de les venes del coll. També es va notar un augment lleuger del volum d'expulsió sistòlica i del volum minut cardíac. Es produïa també un augment del pols sanguini cerebral i de la pressió venosa dels braços i de la vena jugular. Per contra, el volum del pols i de la pressió venosa de les cames disminuïa, així com el gradient de pressió d'ambdues extremitats. La distensibilitat venosa augmentava i la compliança disminuïa. L'activitat bioelèctrica del miocardi no es va trobar que variés, però a la tornada de l'espai hi havia un descondicionament cardiovascular. Estudis de 14 mesos de durada elaborats a l'estació Mir, reportats per Arbeille, Poliakov i els seus col·laboradors el 1996 van confirmar els efectes cardiovasculars descrits anteriorment i van mostrar que en la resposta hemodinàmica a la pressió negativa de les extremitats inferiors (LBNP) la circulació cerebral està ben regulada, però la reactivitat arterial i venosa de les extremitats inferiors està severament alterada.

Interessa també saber com respon el sistema cardiovascular durant l'exercici en condicions de microgravetat. Es van fer estudis a l'espai limitats a sis homes durant els *Space Life Sciences Experiments* (Shykoff et al., 1996), a nivells d'intensitat del 30% al 60% del màxim ($\dot{V}O_2$ max). En condicions de microgravetat (0 G) durant el repòs, el volum minut cardíac i la

freqüència cardíaca són els mateixos que el volum minut cardíac i la freqüència cardíaca a 1 G (a la terra) amb l'individu en la posició horitzontal. La pressió arterial en la microgravetat (0 G) és la mateixa que a 1 G. Durant l'exercici en condicions de microgravetat el volum minut cardíac augmenta amb la intensitat de l'exercici ($\dot{V}O_2$ max), però menys del que augmenta sota les condicions d'1 G (pendent 3,5 versus 6,0). La pressió arterial és la mateixa en condicions de microgravetat i a la terra, però el volum d'expulsió sistòlica disminueix amb la intensitat de l'exercici ($\dot{V}O_2$ max), un fet sorprenent i inesperat del qual no se'n ha donat cap explicació.

EFFECTES SOBRE LA REDISTRIBUCIÓ DE FLUIDS I ELECTRÒLITS

Els desplaçaments de fluids i electròlits en condicions de microgravetat són profunds. Posen en joc mecanismes de regulació endocrina que s'efectuen a través d'accions hormonals (Leach et al., 1996).

Les hormones, a part de la influència que tenen en el manteniment del medi intern, tenen unes funcions morfogèniques que produeixen metamorfosis, creixement, maduració, acció tròfica i mostren intervenció en els processos d'envelliment. Regulen les funcions vegetatives, així com el sistema nerviós central i certes formes de comportament, com per exemple la sensibilitat de cèl·lules efectores a l'epinefrina i la norepinefrina a l'alterat nivell de certes hormones circulants.

En situacions de llargs sojorns a l'espai hi ha pèrdues de massa corporal, probablement degudes a la deshidratació, i pèrdues de massa muscular, degudes a desplaçaments metabòlics induïts per la disminució del pes. En tots els astronautes i cosmonautes s'ha demostrat una pèrdua de volum de les cames en tornar de l'espai (Leach et al., 1996).

L'espai, la capacitat del sistema vascular disminueix i es produeix una plètora sanguínia. El volum plasmàtic disminueix el primer dia d'estada a l'espai. El recompte de cèl·lules rojes i la concentració d'hemoglobina augmenten, però l'eritropoietina disminueix. La massa de les cèl·lules roges subsegüentment disminueix perquè hi ha una destrucció de les cèl·lules novament produïdes i de les que estan programades per ser produïdes per la medulla òssia. Les cèl·lules més velles sobreviuen. Quan es retorna a la terra la capacitat del sistema vascular augmenta i es produeix un revertiment dels canvis produïts a l'espai (Alfrey et al., 1996).

EFFECTES SOBRE L'ESQUELET

Des de l'inici del vol espacial s'han demostrat que l'exposició a la microgravetat produeix alteracions òssies. L'acció de la gravetat sobre l'estructura òssia és fins i tot evident a la terra, fa que la intensitat de la força gravitatòria varia quan canvia la posició relativa de l'eix sagital del cos i l'eix gravitatori terrestre, i es passa de la posició vertical del cos a la posició horit-

zontal. Se sap, des de fa temps, que com més temps fa que hom roman en posició horitzontal al llit, per exemple, per una llarga malaltia, més fràgils esdevenen els òssos. En posició horitzontal, al llit, l'eix gravitatori i l'eix sagital estan en angle recte, mentre que quan el cos està vertical els eixos són paral·lels, la qual cosa modifica la força percebuda pel cos. En posició horitzontal, i més encara a l'espai (microgravetat), es produeix una descalcificació òssia progressiva i permanent durant un llarg temps.

La descalcificació deguda a alteracions de la gravetat ha estat estudiada en l'home i els animals utilitzant tècniques diverses, com l'absorciometria fotogràfica, la tomografia computada de raigs X i les tècniques d'equilibri càlcic (Mack i Vogt, 1971; Rambaut i Johnson, 1979; Stupakov et al., 1984).

Molts estudis s'han fet mitjançant la tècnica de la microgravetat simulada, que consisteix en estudis fets durant la permanència al llit, l'enllitament (Donaldson et al., 1970; Lockwood et al., 1973; Schneider i McDonald, 1984). Aquests estudis han mostrat repetidament que en la microgravetat de l'espai i en la microgravetat simulada de l'enllitament es produeix una pèrdua de calci que s'interpreta que es produeix per la predominància de la reabsorció sobre la formació òssia en els òssos llargs que suporten el pes (Landry i Fleish, 1964). Aquests estudis també demostren que l'equilibri càlcic pot tornar a la normalitat després del retorn de l'espai, però que les pèrdues de calci resultants del vol espacial pot ser que no es restitueixin i causin en dany permanent a l'esquelet (Schneider, LeBlanc i Rambaut, 1989).

EFFECTES SOBRE EL SISTEMA NERVIÓS CENTRAL

Els efectes de la microgravetat sobre el sistema nerviós central tenen lloc a les àrees vestibular, propioceptiva, sensorial i motora.

A l'àrea neurovestibular, s'observen il·lusions posturals, sensacions de caiguda i d'esfondrament, vertigen, i persistents inestabilitat, mareig, nàusees i vòmits en tornar del vol espacial. A l'àrea propioceptiva, s'observen il·lusions d'automoviment i que les parets de l'entorn es mouen. A l'àrea sensorial, s'experimenten alteracions del gust i de l'olfacte i somato-sensorials, augment de l'acuitat visual i descàrregues lluminoses que s'han atribuït a partícules còsmiques ionitzades. A l'àrea motora, s'han observat canvis en el còrtex motor i premotor i als ganglis basals associats amb una atrofia motora (Newberg i Alavi, 1998).

De l'alteració al llarg temps dels sistemes neurotransmissors podria resultar un augment o una disminució de la regulació dels receptors. Rates exposades a vibracions han experimentat alteracions del sistema serotoninèrgic de l'hipocampus, el nucli caudat, l'hipocampus i el còrtex parietal (Miller et al., 1989). Estudis amb animals fets amb la finalitat d'investigar canvis en la serotonina, la dopamina (D2), l'alfa 1 i l'alfa 2-noradrenalina i els transmissors gaba i els muscarínics no han mostrat canvis en cap d'aquests neurotransmissors. Tampoc

no s'han trobat canvis en els centres del cervellet (control de reflexes) o del cicle dormir-vigília (pons i medul·la), encara que s'han observat alguns canvis clínics.

Al principi del vol espacial hom es preguntava quins serien els efectes del confinament, l'aïllament, la monotonia i la disminució del contacte social a l'espai. Les observacions fetes fins ara indiquen que les reaccions humanes a aquestes situacions es mantenen dintre dels límits de l'adaptació, i indiquen que el cos i l'espai humà tenen reserves adaptatives per a viure i treballar a la microgravetat de l'espai.

Preocupen molt els possibles efectes de la radiació espacial sobre l'organisme. Sabem que a la terra la radiació pot afectar la majoria de les cèl·lules, fins i tot les del sistema nerviós central. Diversos investigadors suggereixen que canvis a les neurones poden reflectir un envelliment prematur. Així, és possible que la degeneració descrita en estudis d'exposició radioactiva resulti al llarg del temps en efectes psicològics i de comportament en astronautes que romanguin a l'espai durant períodes de temps perllongats (Joseph et al., 1992; Gitsov et al., 1990).

EFFECTES SOBRE LA REPRODUCCIÓ

Els estudis dels efectes de la microgravetat sobre la reproducció només s'han fet fins ara en animals. Malgrat els canvis prominents del cos matern, els fetus concebuts a la terra continuen creixent i desenvolupant-se a l'espai, amb una mica d'alentiment, en comparació amb controls. Les característiques dels grups nascuts a l'espai i les dels grups nascuts a la terra són diferents, però això no té cap efecte sobre la viabilitat dels animals. Els animals exposats a la microgravetat retenen la seva capacitat per a activar i mobilitzar les reserves orgàniques en resposta a les necessitats de l'embarç (Serova et al., 1984).

S'ha observat un augment del percentatge de la mortalitat postnatal de descendents de mascles i femelles desenvolupament a l'espai (Serova et al., 1984). En estudis més recents, però, no s'han trobat aquest tipus d'efectes en peixos exposats a l'espai o que han nascut a l'espai (Ijiri, 1995).

EFFECTES A NIVEL CEL·LULAR

La majoria dels estudis fets en el terreny de la microgravetat han estat fets, per raons de fàcil comprensió, a nivell de l'organisme intacte. Alguns han estat fets a nivell cel·lular, la qual cosa ha donat lloc a unes reflexions teòriques i pràctiques que obren la possibilitat que algunes de les alteracions que s'observen a nivell orgànic tinguin unes explicacions més bàsiques.

En aquests moments s'estan fent estudis sobre els efectes de la microgravetat en el desenvolupament dels mamífers (Novakoski i Hayes, 1998). Mitjançant el marcamet de cèl·lules proliferatives del còrtex cerebral de rates amb dos marcadors (timidina i un anàleg de la timidina), es pot mesurar el nom-

bre de cèl·lules que han proliferat, comptant la diferència entre les marcades amb el primer marcador i les marcades amb el segon marcador. Si la proliferació cel·lular és disminuïda en la microgravetat, podria ser que la microgravetat produís efectes a nivell cel·lular més aviat que a nivell de sistemes.

Hi ha quatre sistemes fisiològics que mantenen un grau elevat de capacitat proliferativa cel·lular: la pell, l'intestí, la medul·la òssia i el sistema immunitari.

En els experiments de Spacelab es va trobar que la microgravetat alterava el comportament dels limfòcits i, per tant, la capacitat immunitària (Cogoli, 1988). Durant el vol espacial s'afecta la producció d'interferon dels limfòcits humans (Batkai et al., 1988). La immunització mitjançada per cèl·lules és reduïda significativament durant el vol en rates, un fet que augmenta amb el temps (Lesnyak et al., 1996).

La teoria darrera d'aquests efectes cel·lulars és que les cèl·lules vives són metabòlicament actives i això dona lloc a un transport de metabòlits, elements nutritius i ions orgànics cap a dins i cap a fora de la cèl·lula. Inevitablement, aquest transport continu exerceix uns efectes sobre la gravetat específica del fluid que envolta la cèl·lula. La cèl·lula viva en un ambient de gravetat normal ha d'estar, conseqüentment, envoltada de microcorrents convectius que s'enduen els metabòlits i porten elements nutritius frescos a la cèl·lula. Quan les cèl·lules estan envoltades de microgravetat durant hores i dies, s'acumulen metabòlits al seu entorn, mentre els elements nutritius van disminuint. (Albrecht-Buehlere, 1991). Per exemple, la radiació a l'espai va associada a un augment en la retenció de productes químics i radicals que, amb el temps, resulten en un augment de la sensibilitat a la radiació còsmica en un ambient de microgravetat. Un altre exemple: amb l'empitjorament dels corrents microconvectius, es produeix una acumulació d'àcid làctic i l'acidesa produeix una pèrdua de calci en els òssos.

GRAVETAT ARTIFICIAL

Una de les preguntes que ens fem, des de que s'han conegut els efectes fisiològics de la microgravetat i se sap que la desmineralització òssia és progressiva, és si aquests efectes es podrien prevenir o corregir mitjançant alguna intervenció.

S'han pensat en diverses maneres de contrarestar els efectes de la microgravetat, basades principalment en formes d'exercici de la totalitat del cos, d'una part o del sistema vascular. Aquest tipus d'aproximació al problema s'adreça als efectes cardiovasculars i musculars, però no als efectes generals de la microgravetat. És lògic fer la hipòtesis que, si la microgravetat afecta tots els sistemes, tal com hem vist en el resum dels paràgrafs anteriors, el remei general és reestablir la gravetat a l'ambient. S'ha pensat, doncs, fins i tot abans que s'emprenqués l'exploració científica de l'espai, en les elucubracions teòriques de Konstantí Tsiolkovsky i Hermann Obertz, entre al-

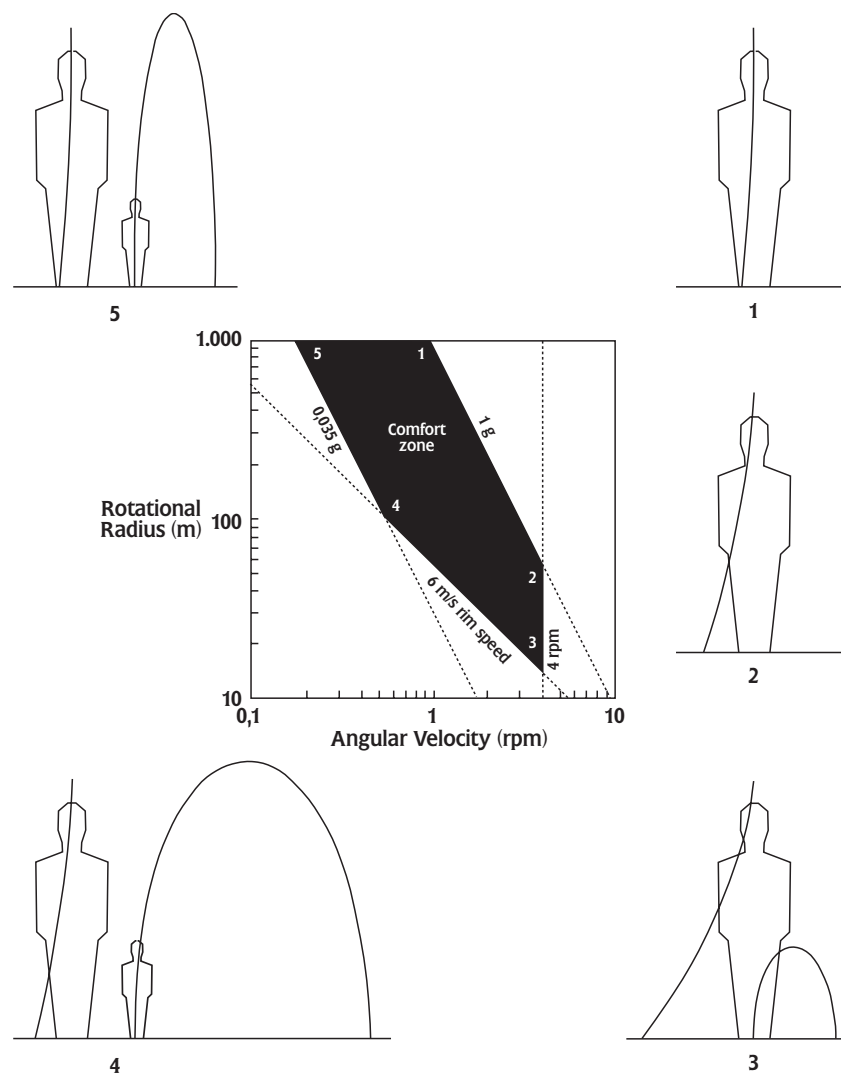


Fig. 2. Efecte de canvis en els paràmetres en la "zona de confort" d'un sistema equipat amb gravetat artificial.

tres pioners, que la solució és crear gravetat artificial a l'interior de la nau o de l'estació espacial. Des del punt de vista pràctic, hi ha només un procediment que permet crear gravetat artificial, el moviment rotatori. El moviment rotatori produeix una força centrípeta que, en termes de magnitud, pot igualar-se a la força de la gravetat terrestre. Ara bé, el moviment rotatori no és un moviment al qual l'home (ni els animals) estigui acostumat i dona lloc a una sèrie de problemes de tolerància vestibular i visual. Les estacions orbitals actuals no estan equipades amb gravetat artificial. Des de fa més de quaranta anys, tots els estudis d'estacions teòricament equipades amb gravetat artificial han estat dissenyats per enginyers. L'objectiu principal dels enginyers és evitar els efectes vestibulars de les acceleracions de Coriolis i les rotacions creuades. Aquesta preocupació els ha portat a la definició d'una "zona de confort". Aquesta "zona de confort", com veurem més endavant, tracta de ser un espai on aquests efectes vestibulars poden ser controlats, però no està totalment lliure de problemes.

La major part del nostre coneixement dels efectes fisiològics del moviment rotatori es basa en experiments fets amb cambres mogudes per un moviment rotatori lent o bé amb centrífugues. Amb aquests instruments rotatoris es produeixen acceleracions de Coriolis i rotacions creuades que estimulen els receptors dels canals semicirculars i del sistema otolític. L'estímul d'aquests receptors es manifesta en forma de reflexos locals i fenòmens més generals que s'engloben sota el terme de *motion sickness syndrome*. Aquests efectes dels instruments rotatoris alteren profundament el funcionament humà, però no són els únics efectes que la gravetat artificial pot produir en l'home. Un estudi teòric dut a terme pel nostre company Theodore Hall ha demostrat que no és del tot cert que la "zona confort" estigui lliure d'efectes de possible intolerància.

Per fer això definim, primer, una "zona confort". La figura 2 mostra la "zona confort" definida per Hill i Schnitzer, modificada lleugerament per Hall. Els factors limitants d'aquesta zona són: el radi de rotació, la velocitat angular, l'acceleració centrípeta i la velocitat tangencial. D'acord amb aquesta particular "zona confort", els límits de l'acceleració van de 0,035 a 1G. El límit de velocitat angular és menys de 4 revolucions per minut (rpm) i el de la velocitat tangencial, més de 6 metres per segon (m/s). En la figura, el límit del radi de rotació és 1.000 metres, però en teoria no

té límit alt. De fet, si fos possible una estació espacial amb un radi de rotació infinit, la gravetat artificial seria quasi indistinguible de la gravetat natural terrestre, tant des del punt de vista fisiològic com del psicològic.

Dos actes físics com ara la caiguda d'un objecte i el salt d'un individu depenen totalment de la força de la gravetat ambiental. En la figura 3, produïda per simulació computacional es revela un camp gravitatori per la trajectòria d'objectes caiguts lliurement, en funció de diversos radis de rotació, com les llimadures de ferro revelen un camp magnètic.

Quan un individu salta o deixa caure una pilota en el camp gravitatori terrestre normal, les trajectòries de l'un i de l'altra són virtualment verticals. Si repetim ara els experiments de salt i de caiguda en els cinc punts indicats a la figura 2 de la "zona de confort", veurem que la gravetat artificial causa distorsions marcades del salt i de la caiguda, depenent dels paràmetres prevalents en aquests punts de l'instrument rotatori, principalment de la magnitud del radi rotatori, però també de la velocitat angular i de la força centrípeta. Comparant els punts 1 i 5, es de-

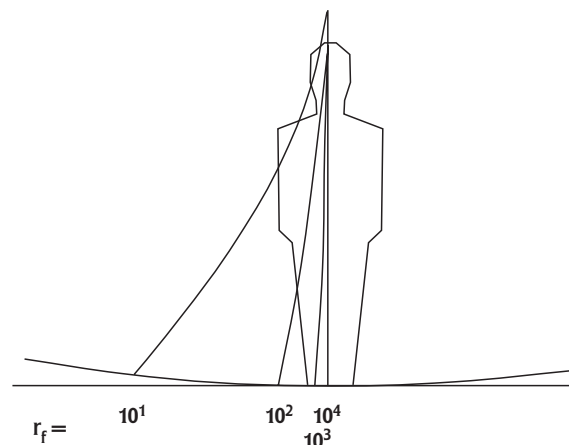


Fig. 3. Caiguda d'un objecte en un medi amb gravetat artificial. Relació entre el radi (r) i la deflexió de la trajectòria.

Altura inicial: 2 m; velocitat inicial: 2m/s.

radi (m)	deflexió (m)
10	-1,066
100	-0,272
1.000	-0,085
10.000	-0,027
0	0

mostra que la gravetat artificial s'acosta a la normalitat a mesura que el radi de rotació s'acosta a la infinitat. La comparació dels punts 2 i 3 demostra que, al límit de la velocitat tangencial, aquell punt en què apareixen signes de la malaltia del moviment, la reducció del radi de rotació redueix la força centrípeta i la velocitat tangencial. Comparant els punts 3 i 4, es mostra que la preservació de la velocitat tangencial té lloc a un radi més gran al punt 4 i, per tant, fa la caiguda més recta en aquest punt que en el punt 3. Finalment, la comparació dels punts 4 i 5 mostra que, a igual força centrípeta, l'ambient gravitatori és menys distorsionat en el punt 5 perquè el radi i la velocitat tangencial són més grans en aquest punt que en el punt 4.

Seguint un tipus d'anàlisi semblant, Hall ha cridat l'atenció sobre una altra qüestió que haurà d'ésser considerada en la construcció d'un ambient equipat amb gravetat artificial. És la construcció d'escaleres. A la terra, els humans estan habituats a escaleres que tenen una pendent constant i uns graons regulars. A fi de mantenir la percepció de la pujada i la baixada d'escaleres a la terra, en un ambient de gravetat artificial les escaleres de pujada hauran de ser diferents de les escaleres de baixada. Aquestes consideracions suggereixen que, en el disseny arquitectònic i en l'enginyeria d'estacions espacials equipades amb gravetat artificial, serà necessària la participació d'investigacions amb coneixements fisiològics.

Per a donar fi a aquesta breu discussió sobre la relació entre les forces gravitatòries i la medicina, voldria mencionar que la gravetat artificial administrada mitjançant l'ús de centrífugues podria tenir algunes aplicacions mèdiques.

L'estudi dels efectes de les acceleracions més petites i més grans que 1 G pot ésser d'interès en la recerca mèdica a nivell molecular, cel·lular o clínic. Anys enrere vam demostrar que l'individu paraplègic, al qual queda alguna funció muscular residual a les cames, podria segurament caminar en un am-

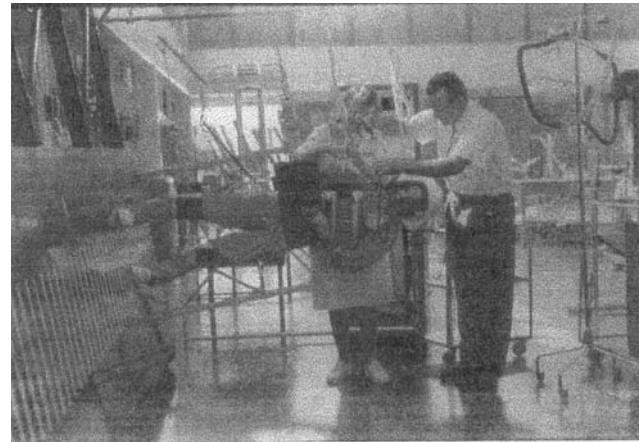


Fig. 4. Individu paraplègic caminant horitzontalment contra la paret demostrant que seria capaç de caminar verticalment sobre la superfície de la lluna.

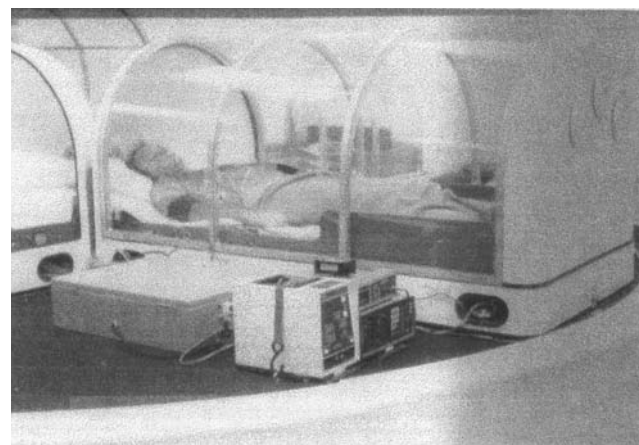


Fig. 5. Artificial Gravity Simulator (AGS). Cantriuga per a ús humà desenvolupada pel Dr. Cardús amb el suport de la NASA.

bi ent on la gravetat és reduïda en relació amb la terrestre, com per exemple a la superfície lunar. La demostració va ser feta subjectant l'individu paraplègic en una posició horitzontal i fent-lo caminar contra la paret (fig. 4). En aquesta posició, la força del pes es divideix en dos vectors, un de vertical i l'altre d'horitzontal. El vector horitzontal s'ha demostrat que, en magnitud, equival aproximadament a la força de la gravetat que existeix a la superfície lunar (1/6 de la gravetat terrestre). Encara que els experiments amb la nostra centrífuga (AGS), mostrada en la fig. 5, han estat limitats a l'estudi dels descondicionament cardiovascular produït per la microgravetat, per a nosaltres està clar que un instrument d'aquest tipus pot ésser utilitzat per a estudiar molts altres sistemes (vestibular, endocrí, renal, etc.). Creiem que la gravetat artificial pot tenir aplicacions terapèutiques en problemes com l'osteoporosi en persones d'hàbits sedentaris, la calcificació heterotòpica en individus joves amb lesions medul·lars, les fractures òssies produïdes en la pràctica d'esports que requereixen un temps perllongat d'immobilització forçada al llit, en la deterioració ar-

ticular agravada pel sosteniment del pes corporal, i fins i tot en certs casos d'edema pulmonar. Naturlament que aquestes aplicacions mèdiques s'haurien de facilitar mitjançant un disseny més refinat de les centrífugues, per a fer-les més segures i més còmodes que les que han estat desenvolupades per a poder portar a terme la recerca que s'ha dut a terme fins ara en aquest camp.

De tot el que hem dit fins ara, se'n pot concloure que la microgravetat afectat tots els òrgans i sistemes del cos humà. La majoria d'aquests efectes revela que es produeix una adaptació a la microgravetat ambiental, però amb *tempos* diferents segons els diferents sistemes. Per exemple, en el sistema cardiovascular s'estableix un nou equilibri homeostàtic en els períodes de permanència experimentats a l'espai, mentre que en altres sistemes, com ara el sistema esquelètic, no s'han observat l'assoliment d'un nou equilibri homeostàtic ni en aquells casos de més durada de permanència a l'espai.

Segons l'estat dels coneixements actuals, sembla possible que l'home pugui adaptar-se i viure a l'espai, encara que és necessari fer més recerca per a esbrinar si els efectes de la microgravetat a nivell cel·lular poden afectar òrgans i sistemes fins el punt d'abreujar la vida.

També, els efectes a llargs temps de la radiació cal que siguin evaluats més precisament, així com les conseqüències de la pèrdua contínua de calci ossi, que ha de ser contrarestada si l'ésser humà exposat a camps gravitatoris de duració i intensitat variables.

No hi ha cap dubte que la permanència prolongada a l'espai descondiciona l'ésser humà per a tornar a viure a la terra. L'ús de gravetat artificial pot contrarestar els efectes descondicionants de l'espai, però molta més recerca és necessària per a confirmar aquesta possibilitat. És possible, no obstant això, que alguns dels efectes fisiològics de la gravetat artificial puguin ser aplicats a alguns problemes mèdics aquí a la terra.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Albrecht-Buehler G. Possible mechanisms of indirect gravity sensing by cells. *ASGSB Bull*, 1991;4(2):25-34.
- Alfrey CP, Udden MM, Leach-Hunton C, Driscoll T, Pickett MH. Control of blood red cell mass in space flight. *J Appl Physiol* 1996;81(1):98-104.
- Arbeille Ph, Fomina G, Pottier J, Porcher M, Cuolon J, Kovloskaya A, et al. Hemodynamic response to LBNP during 14 month MIR spaceflight. *Gravitat Physiol* 1996;3(2):95-96.
- batkai L, Talas M, Stoger I, et al. In vitro interferon production by human lymphocytes during spaceflight. *The Physiologist* 1988;31:5-50.
- Burns M. What is gravity? *Adastra* 1981;June:14.
- Cardus D. Artificial gravity in space and in medical research. *J Gravitat Physiol* 1994;1:19-22.
- Cardus D, Diamandis P, McTaggart WG, Campbell S. Development of an artificial gravity sleeper (AGS). *The Physiologist* 1990;33:S112-S113.
- Cogoli A, Tschopp A. Effect of spaceflight on lymphocyte stimulation. *The Physiologist* 1980;23:S63.
- Gitsov LG, Burneva VG, Verbistkaya LB. Ultrastructural changes in neurons of the arcuate nucleus-medial eminence complex in rats irradiated with carbon ions and gamma radiation. *USSR Space Life Sci Dig* 1990;28:92-93.
- Donaldson CL, Hulley SB, Vogel JM, Hatner RS, Bayers JH, McMillian DE. Effect of prolonged bed rest on bone mineral. *Metabolism* 19:1071-1084.
- Graybiel A. Angular velocities, angular accelerations and Coriolis accelerations. En: Calvin M, Gazenko O, ed. *Foundations of Space Biology and Medicine*. (Vol. II, Book I). NASA, 1975;247-304.

- Hill PR, Schnitzer E. Rotating manned space stations. *Astronautics* 1962;7(9):14-18.
- Ijiri K. The first intervertebrate mating in space. A fish study. Tokyo-Ritcut 1995.
- Joseph JA, Hunt WA, Rabin BM, Dalton K. Possible accelerated striatal aging induced by Fe heavy-particle radiation: implications for manned space flight. *Radiation Research* 1992;130:88-93.
- zerenko DP, Grigoriev AI, Egerov AD. Results of investigations of weightlessness effects during prolonged manned space flights on board Salyut-6. *The Physiologist* 1981;24(6):S49-S54.
- Landry M, Fleisch H. The influence of immobilization on bone formation as evaluated by means of incorporation of tetracycline. *J Bone Joint Surg Br* 1964;46B(4):764-771.
- Leach CS, Leonard JJ, Rambaut PC. Dynamics of weight loss during prolonged spaceflight. *The Physiologist* 1979;22:S61.
- Leach CS, Alfrey CP, Suki WN, et al. Regulation of body fluid compartments during short term flight. *J Applied Physiology* 1996;81(1):105-116.
- Lesnyak A, Sonnefeld G, Avery L, Konstantinova L, Rycova M, Meshkov D et al. Effect of SLS-2 spaceflight on immunologic parameters of rats. *J Applied Physiology* 1996;81:178-182.
- Lockwood DR, Lammert JE, Vogel JM, Hulley SB. Bone mineral loss during bed rest. In: *Clin Aspects Metabolic Bone Dis. Exerpta Medica* 1973;261-265.
- Mack PB, Vogt FB. Roentgenographic bone density changes during representative Apollo Space Flight. *Am J Roentgenol* 1971;113-623.
- Miller JD, McMillen BA, Murakami DM, McConnaughley MM, Williams HL, Fuller CA. Effects of weightlessness on neurotransmitter receptors in selected brain areas. *The Physiologist* 1985;28:S203-S204.
- Newberg AB. Changes in the central nervous system and their clinical correlates during long-term spaceflight. *Aviat Space Environ Med* 1974;65:562-572.
- Rambaut PC, Johnston RS. Prolonged weightlessness and calcium loss in man. *Acta Astronautica* 1979;6:1113-1122.
- Serova LV, Denisova LA. The effect of weightlessness on the reproductive function of mammals. *The Physiologist* 1982;25:S9.
- Serova LV, Denisova LA, Makeeva VF, et al. The effect of microgravity on prenatal development of mammals. *The Physiologist* 1984;27:S107.
- Schneider VS, LeBlanc A, Rambaut PC. Bone and Mineral metabolism. En: *Nicogossian AE, Leach CH, Pool SL, ed. Space Physiology and Medicine*. 2nd Ed. Philadelphia, London: Lea and Febiger, 1989.
- ShykoFF BE, Farhi LE, Olszokava AJ, et al. Cardiovascular response to submaximal exercise in sustained microgravity. *J Appl Physiol* 1996;81(1):26-32.
- Stupakov GP. Artificial gravity as a new means of preventing atrophic skeletal changes. *USSR Rep Space Biol Aerosp Med* 1981;15:88-90.
- Stupakov GP. Biochemical characteristics of bone structure changes following real and simulated weightlessness. *The Physiologist* 1988;31:S4.

GRAVITACIÓN Y MEDICINA

La acción de la gravedad sobre el cuerpo humano fue ignorada hasta que existió la posibilidad de trasladarnos al espacio. Hasta que no se inventaron los cohetes y se inició la exploración espacial, no se empezaron a experimentar los efectos de la falta de gravedad y no su apreciación lo que había influido la adaptación a la misma en el funcionamiento habitual del cuerpo humano.

Los mecanismos que intervienen en la adaptación a la disminución de gravedad son esencialmente tres: la disminución de peso, el cambio en las señales aferentes de los receptores y la redistribución de los fluidos corporales.

En el presente artículo se comentan los efectos que tiene la disminución de la gravedad sobre el sistema circulatorio, la redistribución de fluidos y electrolitos, el esqueleto, el sistema nervioso central, la reproducción y las células.

Con el fin de minimizar los efectos de la microgravedad en el espacio, se ha investigado sobre la manera de reestablecer la gravedad de forma artificial en el interior de las naves o de las estaciones espaciales. El único procedimiento que permite crear gravedad artificial es la aplicación de un movimiento rotatorio, que produce una fuerza centrípeta que puede igualar la fuerza de gravedad terrestre. Algunos de los efectos fisiológicos de la gravedad artificial podrían tener aplicaciones médicas, como la prevención de osteoporosis en pacientes que requieran una inmovilización prolongada.

Gravitation and Medicine

The action of gravity on the human body was unknown until space travel became a possibility. Before rockets were invented and space exploration began, the effects of weightlessness had not been felt and the influence of adaptation to gravity on the body's usual functioning had not been observed.

Three main mechanisms are involved in adaptation to microgravity: weight loss, alterations of afferent signaling from receptors, and fluid redistribution.

The present article discusses the effects of microgravity on the circulatory system, fluid and electrolyte redistribution, the skeleton, the central nervous system, reproduction, and cells.

To minimize the effects of microgravity in space, ways of artificially reestablishing gravity inside spaceships and space stations have been investigated. Artificial gravity can only be created by applying a rotating movement, which produces a centripetal force that can equal the force of the

earth's gravity. Some of the physiological effects of artificial gravity could have medical applications, such as in prevention of osteoporosis in patients requiring prolonged immobilization.

Gravitació i medicina

L'acció de la gravetat sobre el cos humà es va ignorar fins que va existir la possibilitat de traslladar-nos a l'espai. Fins que no es van inventar els coets i es va iniciar l'exploració espacial, no es van començar a experimentar els efectes de la manca de gravetat i no es va apreciar el que havia influït l'adaptació a la gravetat en el funcionament habitual del cos humà.

Els mecanismes que intervenen en l'adaptació a la disminució de gravetat són essencialment tres: la disminució de pes, el canvi en els senyals aferents dels receptors i la redistribució dels fluids corporals.

En aquest article, es comenten els efectes que té la disminució de la gravetat sobre el sistema circulatori, la redistribució de fluids i electròlits, l'esquelet, el sistema nerviós central, la reproducció i les cèl·lules.

Amb la finalitat de minimitzar el efectes de la microgravetat en l'espai, s'ha investigat sobre la manera de restablir la gravetat de forma artificial en l'interior de les naus o de les estacions espacials. L'únic procediment que permet crear gravetat artificial és l'aplicació d'un moviment rotatori, que produeix una força centrípeta que pot igualar la força de la gravetat terrestre. Alguns dels efectes fisiològics de la gravetat artificial podrien tenir aplicacions mèdiques, com la prevenció d'osteoporosi en pacients que requereixen una immobilització llarga.



MEMÒRIA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA (2001)

1. MOVIMENT DE PERSONAL ACADÈMIC

Ingrés de nous acadèmics

Durant l'any 2002 han formalitzat el seu ingrés a l'Acadèmia, en acte solemne, onze nous acadèmics; d'ells, quatre de numeraris, un d'honor i sis de corresponents.

a) Com a acadèmics numeraris han llegit el seu discurs d'ingrés els doctors:

- Lluís Masana i Marin, catedràtic de la Facultat de Medicina de Reus, de la Universitat Rovira i Virgili, el dia 7 d'abril de 2002, amb un discurs sobre el tema "La descentralització científica de Catalunya: L'escola de medicina de Reus". Resposta a càrrec del doctor Josep Laporte.
- Joan Rodés i Teixidor, catedràtic de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, el dia 19 de maig de 2002, amb un discurs sobre el tema "La recerca biomèdica a Catalunya als inicis del segle XXI". Resposta a càrrec del doctor Ciril Rozman.

- Guillem Lòpez i Casasnovas, catedràtic de la Facultat de Ciències Econòmiques de la Universitat Pompeu Fabra, el dia 9 de juny de 2002, amb un discurs sobre el tema "El valor de la salut i l'exigència social d'una major efectivitat dels recursos econòmics per assolir-la". Resposta a càrrec del doctor Ciril Rozman.

- Ramon Trias i Rubiés, antic president del Col·legi de Metges de Barcelona, el dia 15 de desembre de 2002, amb un discurs sobre el tema "Reflexions sobre la gestió de la responsabilitat professional i de l'error mèdic". Resposta a càrrec del doctor Moisès Broggi.

b) Com a acadèmic d'honor ha llegit el seu discurs d'ingrés el doctor David Cardús, el dia 26 de novembre de 2002, amb un discurs sobre el tema "Gravitació i medicina".

c) Com a acadèmics corresponents

- Josep M. Cruzado, el dia 9 d'abril de 2002, amb un discurs sobre el tema "Influència de la massa neuronal en el desenvolupament de la insuficiència renal crònica després de la isquèmia renal calenta llarga".
- Nolasac Acarin, el dia 3 de desembre de 2002, amb un discurs sobre el tema "Formació evolutiva del cervell".

- Julio Vallejo, el dia 3 de desembre de 2002, amb un discurs sobre el tema "Situació de la psiquiatria en el segle XXI".

d) Com a acadèmics corresponents estrangers

- Antoine Dhem, professor d'anatomia de la Universitat de Lovaina, el dia 5 de febrer de 2002, amb el treball sobre "Creixement i desenvolupament de l'esquelet".

- José Ramón de la Fuente, president de l'Acadèmia Nacional de Medicina de Mèxic i rector de la UNAM, el dia 15 d'octubre de 2002, amb un discurs sobre el tema "Las especialidades médicas en México en el contexto latinoamericano".

- Miguel Tanimoto, antic president de l'Acadèmia Nacional de Medicina de Mèxic, amb un discurs sobre el tema "Las aportaciones de la medicina mexicana en el estudio de la amibiasis".

En aquest moment hi ha com a acadèmics electes, pendents de formalitzar el seu ingrés, cinc acadèmics corresponents.

Baixes

Durant l'any 2002 l'Acadèmia ha hagut de lamentar la pèrdua de sis dels seus membres, els doctors:

- Josep Espriu i Castelló, finat el 12 d'octubre de 2002, acadèmic numerari, que hi havia ingressat l'any 1994.
- Alfons Balcells i Gorina, finat l'11 de novembre de 2002, acadèmic numerari emèrit, que hi havia ingressat l'any 1974.
- Rafael Pulido Cuchí, finat el 19 d'octubre de 2002, otorinolaringòleg, acadèmic corresponent per elecció des de l'any 1950.
- Guillem Mayoral i Herrero, finat el 12 de març de 2002, estomatòleg, acadèmic corresponent per elecció des del 1983.
- Gerard Manresa i Formosa, finat el 27 d'agost de 2002, tisiòleg, acadèmic corresponent per elecció des de l'any 1983.
- Jordi Puig i Lacalle, cirurgià, finat el 30 de setembre de 2002, acadèmic corresponent per elecció des de l'any 1990.

2. Sessions de l'Acadèmia

Durant l'any 2002 s'han celebrat quinze sessions científiques que es distribueixen de la següent manera:

* *Acte d'inauguració oficial del curs*, el diumenge dia 27 de gener de 2002, amb la lliçó inaugural que fou llegida pel doctor Joaquim Tornos i Solano sobre el tema "La medicina que he viscut".

* *Actes de recepció d'acadèmics*, amb deu sessions, ja ressenyades en el capítol de moviment de personal acadèmic.

* *Col·loquis de l'Acadèmia*

- El dia 28 de maig de 2002, XXI Col·loqui, coordinat pel doctor Josep M. de Moragas, acadèmic numerari, amb intervenció dels doctors: L. Salleras, C. Trullàs, R. Pujol i J. M. de Moragas.

* *VII i VIII curs sobre "L'humanisme i medicina"*

- VII curs: el dia 16 d'abril de 2002, sobre el tema "L'ànima i la ment", coordinat pel doctor Antoni Caralps, acadèmic numerari, amb intervenció dels senyors Vicenç Igual, Josep Gil, Eduardo Soriano i Domingo Rodríguez Tejeiro.

- VIII curs: el dia 5 de novembre de 2002, coordinat pel doctor Antoni Caralps, acadèmic numerari, sobre el tema "Medicina Predictiva", amb intervenció dels doctors Josep Lluís Molinuevo i Joan Monés.

* *Sessió necrològica "in memoriam"*

- El dia 12 de novembre de 2002, sessió en memòria del doctor Ricard Castillo i Cofiño, acadèmic numerari, a càrrec del doctor Ciril Rozman.

* *Participació de l'Acadèmia en altres activitats conjuntes*

- El dia 10 de juny es va celebrar a la sala d'actes de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya una sessió extraordinària conjunta de les Acadèmies de Ciències i Arts, de Medicina i de Farmàcia, recordant els dos-cents anys de la publicació de la traducció dels Elements de Francesc Carbonell i Bravo, figura insigne de la ciència catalana del seu temps, i que fou president de la nostra Acadèmia de Medicina.

- El dia 18 d'octubre de 2002, l'Acadèmia va participar, conjuntament amb la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, en la sessió sobre "Centenari de la mort del doctor Bartomeu Robert (1842-1902)", que havia estat president de l'Acadèmia i catedràtic de la Facultat. Van intervenir els doctors Jacint Corbella, Josep M. Calbet, Manuel Escudé i Josep Lluís Ausín, tots ells membres de l'Acadèmia.

- Els dies 31 de maig i 1 i 2 de juny de 2002 es va celebrar a Pollença el XII Congrés d'Història de la Medicina Catalana, coorganitzat per la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, en col·laboració amb altres entitats, i amb participació de fins a tretze membres de l'Acadèmia; d'ells, cinc de numeraris i vuit de corresponents. Un dels actes fou la presentació, en el local del convent de sant Domènec de Pollença, d'un llibre del doctor Jordi Sans, acadèmic numerari, sobre el desenvolupament del català com a llengua científica a la medicina del segle XX.

3. Revista de l'Acadèmia

La revista de l'Acadèmia ha publicat tres números: el darrer de l'any 2001 i els dos primers del 2002. Recullen respectivament:

- El col·loqui sobre "Malalties infeccioses a l'inici del nou mil·lenni", coordinat pel doctor Màrius Foz, i amb participació dels doctors F. Gudiol, M. Sabrià, B. Clotet i L. Salleras. També els discursos d'ingrés, com a acadèmics corresponents, dels doctors Lluís Viñas i Francesc Palomar.

- El col·loqui sobre "Avenços del diagnòstic per la imatge", coordinat pel doctor Francesc Domènech i Torné, acadèmic numerari, amb participació dels doctors F. Lomeña, M. Hugué, A. Capdevila i E. Delgado. També la lliçó inaugural a càrrec del doctor Joaquim Tornos, la memòria de secretaria i el discurs del president, doctor Josep Laporte.

- El contingut del tema de la Tercera Reunió Anual, coordinada pel doctor Moisès Broggi, sobre el tema "Eutanàsia", amb participació dels doctors M. Broggi, F. Abel, M.A. Broggi, A. Caralps, J. Corbella, E. Hugué, A. Gregorich (+), i J.M. Massons.

4. Canvis en la Junta Directiva

El president de l'Acadèmia doctor Josep Laporte fou elegit el mes de juliol nou president de l'Institut d'Estudis Catalans. Per aquesta raó, i tal com ja havia anunciat tot i que no hi havia incompatibilitat, va dimetir com a president de l'Acadèmia. A la primera sessió de la Junta del mes de setembre es va proposar que passés a president el qui era vicepresident doctor Josep Antoni Salvà, que fou ratificat en el Ple immediat, sense altres canvis en la Junta.

El proper canvi de la Junta directiva correspon a l'elecció del mes de març de 2003, amb renovació estatutària de la meitat dels seus membres. Tot i això es va acordar que els membres que no estava previst renovar presentarien la seva dimissió per a facilitar una renovació completa de la Junta i en aquest sentit els eventuals candidats a la presidència haurien de presentar una candidatura completa.

5. Acadèmics numeraris emèrits

En el Ple de 12 de març de 2003 es va aprovar la modificació dels Estatuts que introduïa la figura de l'Acadèmic Numerari Emèrit. La declaració d'emèrit és feta pel Ple, bé sigui a petició pròpia o per proposta raonada de la Junta de Govern. Els acadèmics emèrits conserven tots els drets i estan exempts de deures. La seva plaça es considera vacant i pot ser convocada. Fins ara s'hi han acollit els doctors Alfons Balcells i Gorina, posteriorment traspasat, Ramon San Martín Casamada i Francesc Garcia Valdecasas. Així, en aquest moment l'Acadèmia té cinc vacants d'acadèmic numerari, les tres esmentades per pas a acadèmic numerari emèrit i dues per òbit dels doctors Castillo i Espriu. La Junta de Govern ja ha acordat proposar al Ple la convocatòria de tres places, dues per a membres foranis per tal de complir el que preveuen els estatuts i una altra per a un metge estomatòleg.

6. Obres de l'edifici

Han continuat els treballs de rehabilitació de l'edifici. Entre els aspectes més positius cal destacar la renovació de la instal·lació elèctrica que ha permès situar-se d'acord amb les normes vigents i dotar la institució de la suficient potència elèctrica per a les necessitats actuals que no es cobrien amb la instal·lació antiga de 125 volts.

L'Acadèmia vol agrair de manera particular l'ajut de la Diputació Provincial de Barcelona, expressat pel seu president, senyor Manuel Royes, que ha visitat més d'una vegada la seu de la institució, amb el finançament primer de la rehabilitació de l'amfiteatre Gimbernat i, en una segona fase, ja acordada, la del vestíbul, fins a un muntant aproximat d'uns dos-cents mil euros per a cada una, i també al president anterior, doctor Josep Laporte, pel seu esforç institucional, però també personal per a l'obtenció de subvencions i per impulsar la renovació de l'edifici.

7. Previsió d'activitats

Entre les activitats programades per a l'any 2003, l'Acadèmia participarà en els actes commemoratius del centenari de la mort del doctor Joan Giné i Partagàs (+27.02.1903) que fou acadèmic numerari i el motor més actiu de la generació mèdica catalana del 88.

També participarà en el record del 150 aniversari de la mort a París de Mateu Orfila (+ 12.03.1853) que fou durant disset anys degà de la facultat de medicina de París (1831-1848) i que ha estat l'alumne que, havent estudiat en les aules d'aquest edifici on som ara, ha fet la carrera científica més brillant.

BARCELONA 31 DE DESEMBRE DE 2002

JACINT CORBELLA

Secretari General

VIDA ACADÈMICA

PREMIS CONCEDITS EN EL CONCURS DE L'ANY 2002

Premi de Medicina i Sanitat Comarcals

Atorgat al treball "Principals malalties, pestilències i hospitals esmentats a les Rúbriques de Bruniquer, Cerimonial dels magnífics consellers i Regiment de la ciutat de Barcelona (1249-1714)", presentat amb el lema "Bernat Marcús", i del qual són autors els doctors Francesc Salameo Reymundo i Francesc Salameo Prat, al qual s'adjudica el títol d'acadèmic corresponent, atès que el primer signant del treball ja ho era.

Premi dels professors Salvador i Josep M. Gil Vernet

Atorgat al treball presentat amb el lema "Nemo sibi nascitur", del qual és primera signant la doctora Pilar Arrizabalaga. Premiat amb una dotació de 1.200 euros.

Premi de la Fundació Catalana de Trasplantament

Atorgat al treball publicat amb el títol "Postischemic renal oxidative stress induces inflammatory response through paf and oxidized phospholipids. Prevention by antioxidant treatment", del qual és primera signant la doctora Núria Lloberas, a la qual es concedeix el títol d'acadèmica corresponent.

CONVOCATÒRIA DE PREMIS DE L'ANY 2003

I. En honor de l'acadèmic Dr. Francesc Salvà i Campillo

Tema: *Descripció d'alguna epidèmia o epizootia d'observació recent.*
És el premi més antic de l'Acadèmia, atorgat per primera vegada l'any 1792.

II. Premi de medicina i sanitat comarcals

Tema: *Estudi de qualsevol aspecte sanitari referit a alguna localitat o comarca de Catalunya.*

III. Premi de la reial acadèmia de medicina de catalunya

Serà concedit a la *millor tesi doctoral* presentada, llegida en alguna de les facultats de medicina de Catalunya, dins de l'any natural anterior a la convocatòria del premi.

Aquests tres premis seran guardonats amb el títol d'Acadèmic corresponent de la institució.

IV. Premi dels professors salvadors i Josep Maria Gil-Vernet

Tema: *Embriologia, Anatomia, Histologia, Anatomia Patològica, Clínica i Terapèutica, mèdica o quirúrgica, urològiques.*
Dotació: Mil dos-cents euros

V. Premi assistència sanitària col·legial - autogestió sanitària, societat cooperativa

Tema: *Estudi comparatiu entre la medicina social pública i la medicina social privada, en els vessants assistencials, polítics, socials i econòmics.*

Dotació: Mil cinc-cents euros

VI. Premi doctor Antoni Puigvert i Gorro

El premi serà lliurat a un metge uròleg, de menys de 45 anys, que faci un treball, clínic o de recerca, sobre un tema de l'especialitat d'urologia, amb el suport de l'experiència del centre on treballi.

Dotació: Tres mil euros

VII. Premi de la fundació catalana de trasplantament

Serà concedit a l'autor espanyol que consti com a primer signant del millor article sobre trasplantament publicat en el curs de l'any anterior a la data de la convocatòria.

Dotació: Mil cinc-cents euros i títol d'acadèmic corresponent.

Condicions generals dels premis

1. Poden optar-hi tots els titulats en ciències sanitàries, espanyols i estrangers.
2. No poden optar-hi els membres numeraris de l'Acadèmia.
3. Els treballs han de ser inèdits.
4. S'han d'enviar, per duplicat, a la Secretaria de l'Acadèmia (carrer del Carme núm. 47, 08001, Barcelona). El termini d'admissió és fins a les 12 hores del dia 31 d'octubre de 2003.
5. Cada treball ha d'estar identificat únicament amb un lema, i sense que en cap lloc visible hi consti el nom de l'autor, llevat del cas de les tesis doctorals.
6. Juntament amb el treball, els autors faran constar la seva identificació personal en un sobre tancat, al davant del qual hi haurà solament el lema. Allí han d'expressar les seves dades d'identificació personal i, en les memòries de tipus clínic o de recerca, la institució on s'ha fet el treball.
7. Les pliques dels treballs premiats seran obertes en sessió de la Junta de Govern, i se n'informarà als autors dels treballs premiats. El lliurament del premi es farà en el transcurs de l'acte d'inauguració del curs 2004. Les pliques dels altres treballs seran destruïdes sense obrir-les.
8. Els treballs premiats passaran a ser propietat de l'Acadèmia, d'acord amb l'article 39 dels seus estatuts. Totes les memòries restaran dipositades i conservades a l'arxiu de l'Acadèmia, sense que cap d'elles sigui retornada.
9. En el cas que el treball sigui guardonat amb el títol d'acadèmic corresponent, aquest es concedirà només al primer signant, o al següent, si l'anterior ja el tenia.

Barcelona 14 de gener de 2003

Josep A. Salvà i Miquel
President

Jacint Corbella i Corbella
Secretari General

Composició de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

JUNTA DIRECTIVA

PRESIDENT:	Jordi Sans i Sabrafen
VICEPRESIDENT:	Jacint Corbella i Corbella
SECRETARI GENERAL:	Francesc Domènech i Torné
VICESECRETARI:	Antoni Tejedo i Mateu
SECRETARI D'ACTES:	Manuel Camps i Surroca
TRESORER:	Albert Agustí i Vidal
BIBLIOTECARI:	Josep. M. Massons i Esplugas
ARXIVER:	Joan Uriach i Marsal
VOCAL:	Guillem Lòpez i Casasnovas
VOCAL:	Josep M. Dexeus i Trias de Bes
PRESIDENT D'HONOR:	Moisès Broggi i Vallès

ACADÈMICS NUMERARIS

SECCIÓ PRIMERA (FONAMENTALS)

1961	Jordi Gras i Riera (president)
1978	Domingo Ruano i Gil
1983	Lluís Vallmitjana i Rovira
1992	Soledat Woessner i Casas
1993	Antoni Cardesa i García
1996	Antoni Tejedo i Mateu
1996	Josep Domènech i Mateu

SECCIÓ SEGONA (MEDICINA)

1974	Àngel Ballabriga i Aguado (president)
1981	Joaquim Tornos i Solano
1984	Antoni Caralps i Riera
1988	Lluís Barraquer i Bordas
1989	Jordi Sans i Sabrafèn
1990	Ciril Rozman i Borstnar
1990	Francesc Vilardell i Viñas
1993	Josep M. Moragas i Viñas
1993	Miquel Torner i Soler
1995	Màrius Foz i Sala
1996	Lluís Revert i Torrellas
1998	Josep M. Mascaró i Ballester
1998	Manuel Cruz Hernández
2001	Albert Agustí Vidal
2002	Lluís Masana i Marin
2002	Joan Rodés i Teixidó

SECCIÓ TERCERA (CIRURGIA)

1966	Moisès Broggi i Vallès (President)
1981	Josep M. Gil-Vernet i Vila
1988	Joaquim Barraquer i Moner
1982	Rafael Esteve de Miguel
1990	Josep Traserra i Parareda

1993	Jaume Planas i Guasch
1994	Emili Sala i Patau
1994	Josep M. Caralps i Riera
1995	Josep M. Dexeus i Trias de Bes
1997	Francesc Solé i Balcells
2001	Jesús Gonzalez Merlo
2002	Ramon Trias i Rubies

SECCIÓ QUARTA (HIGIENE I MEDICINA SOCIAL)

1984	Francesc Climent i Montoliu (president)
1991	Josep Esteve i Soler
1995	Gabriel Ferraté i Pascual
1995	Miquel A. Asenjo i Sebastián
1995	M. Àngels Calvo i Torras
1996	Jordi Vives i Puiggrós
2001	Lluís Salleras Sanmartí
2002	Guillem Lòpez i Casasnovas

SECCIÓ CINQUENA (FARMACOLOGIA I TERAPÈUTICA)

1966	Francisco García Valdecasas i Santamaría (num. emèrit)
1974	Josep A. Salvà i Miquel (president)
1978	Josep Laporte i Salas
1978	Ramon San Martín i Casamada (num. emèrit)
1983	Joan Sabater i Tobella
1987	Joan Uriach i Marsal
1998	Francesc Domènech i Torné

SECCIÓ SISENA (MEDICINA LEGAL, PSIQUIATRIA I HISTÒRIA DE LA MEDICINA)

1977	Francesc Puchal i Mas (president)
1985	Jacint Corbella i Corbella
1992	Josep M. Massons i Esplugas
1996	Carles Ballús i Pascual
1997	Edelmira Domènech i Llaberia
1999	Francesc Abel i Fabre
2001	Manuel Camps Surroca

ACADÈMIC EMÈRIT

Francesc González i Fustè

ACADÈMICS D'HONOR

ESPANYOLS

1977	Joan Oró i Florensa
1984	Juan José Barcia Goyanes
1989	Frederic Mayor i Zaragoza
1996	Valentí Fuster de Carulla
1999	Carles Vallbona

ESTRANGERS

1978 Miguel Herrera Figueroa
 1978 C. David Pedro
 1983 Andor Syentivany
 1985 George Lanterf-Laura
 1996 Salvador Moncada
 2001 David Cardús

ACADÈMICS CORRESPONENTS AMB CARÀCTER NAT

Tots els acadèmics numeraris de les RR.AA. de Medicina de l'Estat

ACADÈMICS CORRESPONENTS PER PREMI

1949 Joan Ripoll i Borrell
 1951 Ignasi Ponce de León i Castell
 1951 Gaspar Alomar i Guinart
 1951 Josep M. Masriera i Sagalés
 1952 Juan Jiménez-Castellanos i Calvo-Rubio
 1954 Fèlix Pumarola i Busquets
 1954 Carles Soler i Durall
 1954 Felip Bastos i Mora
 1955 Francesc Salamero i Raymundo
 1959 Juan Ocaña Sierra
 1960 María de la O. Rodríguez i López
 1960 Frederic Coromines i Beret
 1962 Pere Costa i Batllori
 1964 Pedro Páramo González
 1964 José de Portugal Álvarez
 1964 Antoni Subias i Fages
 1965 José M. Usandizaga Pombo
 1967 Antoni Rodríguez i Torres
 1968 Pere de March i Ayuela
 1969 Antoni Secanell i Sala
 1970 Josep M. Capdevila Mirabet
 1971 Maria Beltrán i Dubon
 1972 August Corominas i Vilardell
 1973 Antoni Bayés de Luna
 1974 Jaume Guàrdia i Massó
 1977 Carles Ibàñez i Fina
 1977 Joan L. Vives i Corrons
 1978 Maria Teresa Jiménez de Anta i Losada
 1978 Carles Piqué i Vidal
 1982 Cristóbal Zaragoza Fernández
 1983 Bartomeu Nadal i Moncadas
 1984 Elisabet del Amo i Laforga
 1984 Francesc X. Cabañes i Sanz
 1984 Gerard Martí i Rodríguez
 1985 Miquel Vilardell i Tarrés
 1985 Josep Vidal i Tort
 1989 Roser Monforte i Martínez
 1990 Joan Faig i Garrober
 1991 Margarida Luna i Descalzo
 1992 Manuel Escudé i Aixelà
 1992 Conrad Curtó i Soler
 1993 Miquel Vilardell i Ynaraja
 1993 Josep M. Campistol i Plana
 1994 Rafael Albiol i Molné

1994 Daniel Montaña i Buchaca
 1994 Carles Esteve de Miguel i Honour
 1995 Manuel Gené i Badia
 1995 Nicolau Barquet i Esteve
 1996 Joan Ribas i Deix
 1997 Josep Ramis i Pujol
 1997 Ramon Balius i Matas
 1997 Joan Figueras i Felip
 1998 Cristina Gutiérrez i Fornés
 1998 Vicenç Martí i Claramunt
 1999 Eduardo Garrido Marín
 1999 José M. Morales Cerdán
 2000 Jordi Pau i Roigé
 2000 Xavier González i Compta
 2000 Emilio Fernández Espejo
 2001 Josep M. Llovet i Bayer
 2002 Josep L. Ausín i Hervella
 2002 Josep Traserra i Coderch
 2002 Josep M. Cruzado i Garrit
 2003 Francesc Salamero Prat
 2003 Núria Lloberas Blanch

ACADÈMICS CORRESPONENTS PER ELECCIÓ

1946 Enric Juncadella de Ferrer
 1948 Víctor Salleras i Linares (3)
 1949 Josep M. Biel i Casals
 1949 Josep M. Ferrando i Botet
 1952 Carles Oliveras de la Riva
 1953 Jaume Vall i Bañeras
 1959 Joan Pedro-Botet i Pons (2)
 1960 Santiago Tintoré i Ferrer (2)
 1977 Manuel Carreras i Padrós
 1977 Isidre Claret i Corominas
 1977 Santiago Ripoll i Girona (5)
 1979 Josep Ramon Armengol i Miró
 1979 Ramon Jordi i González (6)
 1979 Josep Maria Calbet i Camarasa (6)
 1979 Jaume Palou i Monzó (3)
 1979 Xavier Piulachs i Clapera (3)
 1980 Ignasi M. Aragó i Mitjans (4)
 1982 Demetri Pita i Salorio (3)
 1983 Alfred Arruga i Forgas (3)
 1983 Lluís Cornudella i Mir (1)
 1983 Francesc Barnosell i Nicolau
 1983 Abelard Guamer i Vila (6)
 1983 Gabriel Gili i Cirera (3)
 1983 Maria Teresa Ribera i Martí (1)
 1983 Josep M. Suñé i Arbussà (5)
 1984 Juan Carlos García-Valdecasas i Salgado (3)
 1984 Felip Cid i Rafael
 1988 Lluís Treserra i Llauradó
 1990 Ramon Balius i Juli (3)
 1990 Maria Teresa Gallart i Gallart
 1990 Joaquim Gironella i Coll
 1990 Josep Lluís Martí i Vilalta (2)
 1990 Eulàlia Planas i Domingo (5)
 1990 Margarida Puig i Riera de Conias (5)

1990 Miquel A. Nalda i Felipe (3)
 1990 Antoni Nadal i Valldaura (3)
 1990 Lluís Daufí i Moreso (2)
 1992 Marc A. Broggi i Trias
 1992 Eduard Tolosa i Sarró (2)
 1992 Ramon Calsapeu i Cantó
 1992 Josep Tomàs i Cabot (6)
 1992 Simeó Selga i Ubach (6)
 1992 Josep M. Sánchez i Ripollès (6)
 1992 Francesc Jané i Carrencà (5)
 1992 Cosme Gay i Escoda (2)
 1992 August Moragas i Redecilla (1)
 1992 Josep Costa i Lòpez (1)
 1993 Manuel Ribas i Mundó (2)
 1993 Manuel Galofré i Folch (3)
 1993 Antoni Gallardo i Ballart
 1993 Ramon Segura i Cardona (1)
 1994 Miquel Ingelmo i Morín (2)
 1994 Adolf Pou i Serradell (2)
 1994 Manuel García-Valdecasas i Salgado (3)
 1994 Josep Temprano i Acedo (3)
 1994 Carles E. Torner i Baduell (3)
 1994 Oriol Casassas i Simó (4)
 1994 Xavier Forn i Dalmau (5)
 1994 Pau Salvà i Lacombe (5)
 1994 Emili Huguet i Ràmia (6)
 1994 Josep Adserà i Martorell (6)
 1994 Manuel Camps i Clemente (6)
 1994 Josep L. Domingo i Roig (1)
 1994 Ferran García-Bragado i Dalmau (2)
 1994 Lluís Guerrero i Sala (6)
 1994 Pere Pardo i Peret (2)
 1994 Pompeu Pascual i Busquets (2)
 1994 Manuel Ballester i Boix (4)
 1996 Carles Besses i Rabel (2)
 1996 Santiago Dexeus i Trias de Bes (3)
 1996 Ernest Mallar i Desplats (3)
 1996 Romà Massot i Punyet (2)
 1996 Marc Mayer i Oliver
 1996 Josep Ramon Navarro i Carballo (6)
 1996 Antonio Olivella i Casals (3)
 1996 Eduard Padrós i Fradera (3)
 1996 Pau Umbert i Millet (2)
 1998 Josep A. Bombí Latorre, (1)
 1998 Josep Carreras i Barnés, (1)
 1998 Agustí Codina i Puiggròs, (2)
 1998 Celestino Rey-Joly i Barroso, (2)
 1998 Carles Hervàs i Puyal, (3)
 1998 Josep M. Ustrell i Torrent, (3)
 1998 Lluís Ferrer i Caubet, (4)
 1998 Antoni Concellón i Martínez, (4)
 1998 Joan M. Llobet i Mallafre, (5)
 1998 Jaume Bech i Borràs, (5)
 1998 José M. López Gómez, (6)
 1998 Francesc X. Buqueras i Bach, (6)
 1999 Joan Viñas i Salas
 1999 Ignasi Balaguer i Vintró
 2000 Francesc González Sastre

2000 Jordi Setoain i Quinquer
 2000 Ferran Palomar-Petit
 2000 Mercé Durfort i Coll
 2000 Josep M. Grau Veciana
 2000 Sergi Serrano i Figueras
 2000 Lluís Viñas i Borrell
 2000 Jordi Obiols i Llandrich
 2000 Julio Vallejo i Ruiloba
 2001 Verònica Piera i Lluch
 Lluís Bohigas i Santasusagna
 Nolasc Acarin i Tusell
 Pere N. Barri i Ragué
 Rafael I. Barraquer i Compte
 Joan Castell i Conesa
 Lourdes Florensa i Brichs
 Emili Montserrat i Costa

ACADÈMICS CORRESPONENTS ESTRANGERS
 (elegits des de 1970)

1972 Albert Oehling (Alemanya)
 1972 Joseph Radermecker (Bèlgica)
 1972 Víctor Soriano (Uruguay)
 1973 Arturo Achard (Uruguay)
 1973 Roberto Caldeyro Barcia (Uruguay)
 1973 Dietrich W. Comberg (Alemanya)
 1973 Salvatore Donati (Itàlia)
 1974 Jorge-Ricardo Salazar (Argentina)
 1977 John Brunedel (Regne Unit)
 1977 Carlos Heredia García (R. Dominicana)
 1979 Aldo Enrique Imbriano (Argentina)
 1981 Monique Sage (França)
 1983 Pedro Simón Rahal (Xile)
 1983 Francis Tayeau (França)
 1983 Alberto Emilio Fontana (Argentina)
 1983 José Daniel Luis Minoprio (Argentina)
 1983 Giovanni Pende (Itàlia)
 1984 Javier Arias Stela (Perú)
 1985 Jacques Reynier (França)
 1986 J. Stewart Cameron (Regne Unit)
 1986 Jacques Dubarry (França)
 1987 M. Carmelo Martínez (Mèxic)
 1988 Dominique Droz (França)
 1988 Kay Clauson (EUA)
 1988 Horacio Rodríguez Castells (Argentina)
 1989 Jean Berger (França)
 1989 Herman E. Berrios (Regne Unit)
 1980 Diego De Caro (Itàlia)
 1990 Albert Esconville (Bèlgica)
 1991 Víctor Espinosa de los Reyes Sánchez (Mèxic)
 1991 Francisco Durazo Quiroz (Mèxic)
 1991 Antonio Fraga Mouret (Mèxic)
 1991 Manuel Velázquez Juárez (Mèxic)
 1991 Filippo M. Ferro (Itàlia)
 1991 Marie Claire Gluber (França)
 1992 Alfredo D. Bonsignore (Itàlia)
 1992 Sergio B. Curri (Itàlia)
 1992 Liberto J. Di Dio (EUA)

1992	Adolfo Martínez Palomo (Mèxic)	1999	Maurizio Luca-Moretti (Itàlia)
1993	Ian A.D. Bouchier (Regne Unit)	1999	Fabio A. Cabrera Polanco (R. Dominicana)
1993	Paul Fleury (França)	1999	Meinhard Claasen (Alemanya)
1993	José M. García de Valdecasas Rath (Mèxic)	2000	Eduardo A. Santiago Delfín (P. Rico)
1993	Emilio Barragán Hernández (Mèxic)	2000	Josep Garcia Llauradó (EUA)
1993	Ricardo P. Cabral (Portugal)	2000	Fernando Mañé Garzón (Uruguay)
1994	Hugo Arechiga Urtuzuastegui (Mèxic)	2000	Enrique Wolpert (Mèxic)
1994	Carlos Campillo Serrano (Mèxic)	2000	Antoine Dhem (Bèlgica)
1994	Pelayo Vilar Puig (Mèxic)	2001	José Aristodemo Pinotti (Brasil)
1995	Anthony S. Fauci (EUA)	2001	Concepció Brandt-Casadevall (Suïssa)
1997	Francisco Giral González (Mèxic)	2001	Miguel E. Cabanela (EUA)
1998	Alfredo Kohn-Longarica (Argentina)	2002	José Ramón de la Fuente (Mèxic)
		2002	Miguel Tanimoto (Mèxic)

La Fundació Pere Virgili dóna suport a la publicació de la Revista de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

FUNDACIÓ PERE VIRGILI

Patrons Fundadors

Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya
Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears
Banc Sabadell
Col·legi Oficial de Metges de Barcelona
Fundació Dr. Antoni Esteve
Fundació Espriu
Fundació Mèdica Catalana
Fundació Puig
Fundació Uriach 1838
Nestlé España S.A.

Membres Honorífics de la Fundació

Almirall Prodesfarma S.A.
Col·legi Oficial de Metges de Barcelona
Fundació Uriach 1838
Grup Ferrer Internacional S.A.
Grup Novartis a Espanya
Laboratoris del Dr. Esteve S.A.
Laboratorios Menarini S.A.
Laboratoris Vita
Química Farmacéutica Bayer S.A.

Protectors de la Fundació

Bristol Myers S.A.
Farma-Lepori
Hoechst Marion Roussel
Laboratoris Astra
Laboratoris Fardi S.A.
Merck, Sharp & Dohme
Sanofi Synthelabo