

“La vida me impuso una catástrofe, pero encontré la riqueza de mi alma”
(Michael J. Fox)

“Ojalá tuviera una moneda por cada vez que me han llamado diminuto; no lo soy, sólo muy bajo”
(Michael J. Fox)

“El Parkinson me salvó la vida”
(Michael J. Fox)

“El Parkinson es un proceso lento e inevitable”
(Helen Mirren)

“Lo más importante es que las personas con Parkinson tengan la oportunidad de dar a conocer cómo es esta dolencia, para que la sociedad pueda entenderla mejor”
(Helen Mirren)

“Mi padre lleva una vida muy activa, viaja bastante y, dentro de las limitaciones de su enfermedad, tanto a su mujer como a sus hijos e hijas nos dice que es feliz”
(filla de Muhammad Alí)

“El Parkinson modifica los movimientos de forma progresiva. Estar preparados mejora la calidad de vida”
(Salvador Dalí)

ÍNDIX

	<u>Pàgina</u>
1 Introducció.....	4
2 Malalties neurodegeneratives.....	6
2.1 Definició	6
2.2 Classificació	6
3 El sistema nerviós	8
3.1 Neurones i sinapsi	8
3.2 Estructura i funcions	9
3.3 Sistema de control motor	11
3.3.1 La medul·la espinal.....	11
3.3.2 El tronc de l'encèfal.....	12
3.3.3 Escorça cerebral	13
3.3.4 Ganglis basals	15
3.3.5 Cerebel	16
3.4 Canvis moleculars i citològics associats a la malaltia de Parkinson	16
4 El Parkinson	18
4.1 Primers descobridors	18
4.2 Causes	19
4.2.1 Dany oxidatiu i disfunció mitocondrial	19
4.2.2 Síntesi de la dopamina, la noradrenalina i la serotonina	20
4.2.3 Efecte del medi ambient i factors genètics associats a la malaltia.....	21
4.3 La simptomatologia.....	21
4.3.1 Els trastorns motors	22
4.3.1.1 Els tremolors	22
4.3.1.2 La rigidesa muscular.....	23
4.3.1.3 L'acinèsia	24
4.3.2 Els trastorns vegetatius	25
4.3.3 Els trastorns psíquics.....	26
4.4 Diagnòstic.....	27
4.5 El tractament farmacològic	28
5 Nous tractaments, noves esperances	30
5.1 Tractaments pal·liatius	30
5.2 Medicina regenerativa	31
5.2.1 Cèl·lules mare	31
5.2.2 Clonació terapèutica contra el Parkinson	32
5.2.3 Centres on actualment s'està fent recerca contra la malaltia de Parkinson	35
6 Treball experimental.....	37
6.1 El suport psicobiosocial: l'Associació del Parkinson a Reus	37
6.2 Tractament personalitzat del Parkinson a l'HUSJR	40

6.3 Parc Científic de Barcelona: pràctiques als laboratoris de la Universitat de Barcelona	45
6.4 Dissecció d'un cervell de xai.....	50
6.5 Seguiment d'un malalt de Parkinson	52
6.6 Recull de Premsa	53
7 Conclusions	56
8 Annexos	58
8.1 Pràctiques realitzades al Parc Científic de Barcelona: Mètode d'extracció i anàlisi de cèl·lules mare neuronals	58
8.2 Seguiment d'un malalt de Parkinson	61
9 Fonts	65

1 Introducció.

Em dic Marta Tous Mohedano. Sóc alumna de segon de batxillerat de l'Institut Salvador Vilaseca de Reus. Com a tots els alumnes de batxillerat de Catalunya se m'ha donat la possibilitat d'escollir un tema per treballar-hi i investigar durant quasi sis mesos. Com que és una activitat que ha de servir per aprendre a seleccionar, resumir i agafar experiència en la recerca em va semblar que havia d'escollir un tema amb el qual em sentís a gust treballant-hi i per això he realitzat el meu treball de recerca sobre la malaltia de Parkinson.

El Parkinson és una de les malalties neurodegeneratives que cada vegada és més present entre la població mundial. Segurament, una de les causes n'és l'augment de l'esperança de vida de la població gràcies als avenços tecnològics, mèdics i de tota índole que tenen lloc en la societat postindustrial.

És per això també que cada vegada es destinen més recursos a la recerca d'una teràpia adequada que permeti guarir la malaltia o, si més no, minimitzar-ne els efectes en les persones que la pateixen.

De fet actualment ja hi ha fàrmacs que milloren la convivència amb la malaltia de Parkinson i en retarden l'aparició dels efectes més greus. En aquest sentit a Catalunya hi ha diversos grups d'investigació i recerca que treballen en diferents parcs científics i centres hospitalaris. El Parc Científic de Barcelona o la Universitat Politècnica de Catalunya són dos bons exemples d'institucions on s'investiga amb cèl·lules mare i amb fàrmacs amb el propòsit de trobar les teràpies més adequades i la cura per als malalts de Parkinson.

L'interès per aprofundir en el coneixement d'aquesta patologia té una arrel personal. A la meua família s'han donat 2 casos de malalties neurodegeneratives i, per tant, he conegut de primera mà quins efectes tenen sobre les persones malaltes i com afecta el seu entorn. D'altra banda, m'he proposat orientar el meu futur professional cap al món de la medicina i de la recerca i poder així participar en la investigació sobre malalties que, com la del Parkinson, ara com ara, no tenen cura.

Finalment, a més de les motivacions personals i d'estudis, hi ha hagut un fet imprevist que m'ha empès a decidir l'objecte del treball de recerca. Em refereixo al fet que vaig em vaig presentar al programa "Recerca a secundària" i em van agafar per realitzar una part de les pràctiques al Parc Científic de Barcelona fet que m'ha permès participar en una de les investigacions que s'estan duent a terme en aquest àmbit, la qual cosa m'ha ajudat a complementar, juntament amb el treball de camp, el treball de recerca.

Per últim, agraeixo a totes les persones que amb els seus comentaris, el seu suport i la seva paciència m'han ajudat a fer aquest treball i sense els quals de ben segur no hauria pogut dur a terme. En especial vull esmentar la professora de biologia de l'institut Salvador Vilaseca de Reus, Montserrat Plans, i expressar-li la meva gratitud per tutoritzar-me el treball de recerca, orientar-me i haver-ne realitzat un seguiment exhaustiu des del primer moment.

Així mateix dono les gràcies a tot l'equip del Parc Científic de Barcelona que va organitzar el programa "recerca en secundària" i que em va elegir per realitzar-hi una part de les pràctiques. En aquest sentit, faig esment especial a la investigadora Silvia Pittolo que em va guiar i em va ajudar durant els dies que vaig realitzar les pràctiques de laboratori. En aquest sentit també vull donar les gràcies al doctor Ustrell, neuròleg de l'hospital Joan XXIII de Tarragona, per proporcionar-me tota la informació que li vaig demanar i haver respost els dubtes que li vaig plantejar, a les infermeres i especialistes que treballen en contacte amb malalts de Parkinson de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus per l'atenció que m'han dispensat i a la Dra. Núria Estanyol de l'Hospital Dr. Trueta de Girona, pel material bibliogràfic proporcionat.

Manifesto també la meva gratitud a tot el personal, professional i voluntari, i en especial a la psicòloga Maria Rosa García Balaguer, que treballen a l'Associació del Parkinson de Reus per convidar-me a assistir als tallers que organitzen. Als meus avis Lluís i Fina, per fer-me costat i proporcionar-me els contactes principals que he utilitzat. I als meus pares per ajudar-me i acompanyar-me en els moments difícils i estar al meu costat durant aquests set mesos cada dia, tots els dies.

I com sempre es diu en el capítol d'agraïments però no per això menys cert, l'única responsable dels possibles desencerts, errors i imprecisions del treball que ara teniu a les mans n'és l'autora.

2 Malalties neurodegeneratives.

El Parkinson és un tipus de malaltia neurodegenerativa. Així, doncs, m'ha semblat oportú fer una introducció general d'aquest tipus de malalties per centrar-me més endavant en la malaltia de Parkinson.

2.1 Definició.

Són un conjunt de patologies irreversibles que afecten el sistema nerviós central i perifèric i que tenen greus conseqüències per la salut del pacient. Sovint s'inicien d'una manera silenciosa i normalment tenen un curs progressiu de degeneració, afectant cada vegada més al malalt. Quan la malaltia es fa evident el procés de mort neuronal ja es troba en una fase avançada i, per tant, resulta molt difícil de recuperar el dany ocasionat.

Les malalties es poden manifestar de maneres molt diverses. N'hi ha que es manifesten com trastorns de la parla; d'altres com trastorns del moviment; d'altres, de l'equilibri o de la respiració... Tot i que se'n desconeixen les causes principals, es creu que un dels principals factors n'és l'edat. També se sap que hi ha altres raons que afavoreixen la seva aparició com són el consum l'alcohol, algunes drogues, la interacció amb algun virus concret o a vegades també poden venir determinades per causa genètica.

2.2 Classificació.

L'adequada classificació de les malalties neurodegeneratives és complexa ja que algun tipus i la seva a vegades evolució se solapen o coincideixen entre si des del punt de vista mèdic i, a més algunes malalties poden tenir una presentació clínica inicial molt variable.

Una de les classificacions més habituals de les malalties neurodegeneratives es basa en la seva presentació clínica. També es poden classificar depenent de la zona del sistema nerviós on es troben les neurones afectades per la malaltia. Llavors es classificarien segons les neurones es trobin a:

- L'escorça cerebral.
- Els ganglis basals
- El tronc de l'encèfal
- El cerebel
- La medul•la espinal

En funció de la presentació clínica, aquesta classificació es pot ampliar. Per exemple, les malalties neurodegeneratives de l'escorça, poden produir demència¹ o poden no produir-ne. Les malalties que afecten els ganglis de la base es divideixen entre aquelles que provoquen un augment del moviment - com la malaltia de Huntington - i les que provoquen manca de moviment - com el Parkinson.

Tot i això, aquesta classificació és imprecisa ja que no totes les malalties neurodegeneratives tenen una alteració estructural, i per tant algunes quedarien fora d'aquesta classificació. Algunes de les que en quedarien fora són: el tremolor essencial, la distonia de torsió, la malaltia de Gilles de la Tourette o l'esquizofrènia.

Aquests últims anys, gràcies al desenvolupament de la genètica i de la biologia molecular, s'ha iniciat una nova classificació basant-se en l'alteració genètica o molecular que les caracteritza.

Amb motiu d'aquests avenços recentment s'ha descobert que hi ha uns tipus de malaltia causades per l'acumulació de proteïnes al nucli de la neurona, fet que comporta la disminució o la pèrdua total de la seva funció. Aquestes reben el nom de proteïnopaties i es classifiquen segons el tipus de proteïna que afecta el cervell durant el desenvolupament de la malaltia.

¹ Pertorbació total o parcial de les facultats mentals.

3 El sistema nerviós.

Per conèixer la malaltia de Parkinson cal estudiar i conèixer a fons el sistema nerviós.

3.1 Neurones i sinapsis.

El sistema nerviós està format bàsicament per neurones i cèl·lules glials.

Una neurona és una cèl·lula especialitzada que es capaç de generar impulsos nerviosos a través d'uns canvis de polaritat que realitza a la seva membrana.

La connexió entre les neurones s'anomena sinapsi. Les neurones no estan en contacte entre si, sinó que entre una neurona i la següent hi ha un espai molt petit anomenat fenedura sinàptica. Normalment, les sinapsis s'estableixen entre les branques terminals de l'axó d'una neurona (neurona presinàptica) i les dendrites

o el cos cel·lular d'una altre neurona (neurona postsinàptica).

La transmissió de l'impuls nerviós a través de la sinapsi es duu a terme per mitjà d'unes substàncies químiques anomenades neurotransmissors. Quan l'impuls nerviós arriba

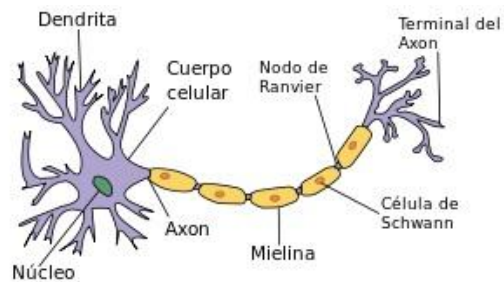


Figura 1. Parts diferenciades de la neurona.

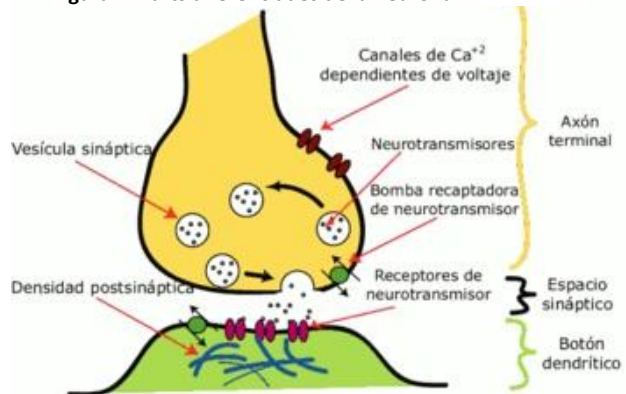


Figura 2. Sinapsi.

a l'extrem de la neurona presinàptica, es provoca l'entrada de l'ió Calci Ca^{2+} i això provoca la fusió de les vesícules que contenen neurotransmissors amb la membrana plasmàtica i l'alliberament a la fenedura sinàptica.

Els neurotransmissors travessen la fenedura sinàptica i són captats pels receptors específics de membrana de la neurona postsinàptica. Segons el tipus de neurotransmissor, poden produir-se efectes diferents:

- Una despolarització suficient per excitar els canals de sodi i així iniciar un impuls nerviós
- Una hiperpolarització més gran de membrana és a dir inhibint la transmissió de l'impuls nerviós.

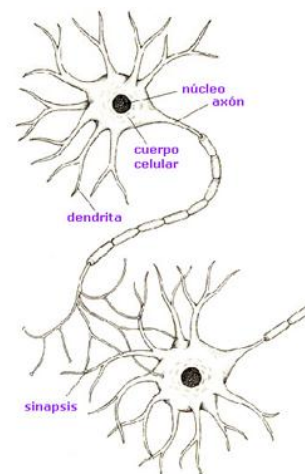


Figura 3. Sinapsi.

La malaltia de Parkinson consisteix en la disminució d'un d'aquests neurotransmissors causa de la degeneració cel·lular.

3.2 Estructura i funcions.

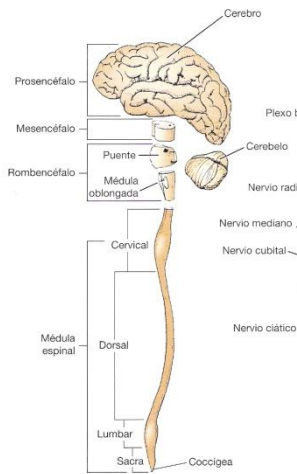


Figura 4. Components sistema nerviós central.

per axons neuronals i es troba a la part interna de l'encèfal i a la part externa de la medulla; la substància gris que està formada principalment per cossos neuronals i es troba a la part externa de l'encèfal i a la part interna de la medulla.

L'encèfal i la medulla espinal, que constitueixen el sistema nerviós central, són estructures delicades que es troben protegides per tres membranes denominades meninges. Entre les dues darreres meninges (aracnoides i piamàter) s'hi troba el líquid cefaloraquídi que realitza la funció de protecció i circula pels espais interns del sistema nerviós central (ventricles cerebrals i el conducte espi-mari).

L'encèfal és l'òrgan on es troben els centres nerviosos superiors de coordinació dels vertebrats. La seva funció principal és rebre la informació de les vies sensibles, processar-la, donar-li una resposta i coordinar les funcions bàsiques del nostre organisme. Anatòmicament l'encèfal està constituït per tres parts principals: el cervell, el cerebel i el bulb raquídi.

El cervell, que és la part més desenvolupada, es divideix en: el telencèfal, el diencèfal i el mesencèfal. El telencèfal: És la part més desenvolupada en humans i on es troben les funcions superiors. Està format pels hemisferis cerebrals dret i esquerre que estan separats per la cissura interhemisfèrica i connectats entre si per fibres nervioses de substància blanca anomenades cos callós. El telencèfal forma el corça cerebral.

El sistema nerviós de l'ésser humà es classifica des del punt de vista de l'anatomia en sistema nerviós central i perifèric.

El sistema nerviós central comprèn els òrgans principals que són l'encèfal i la medulla espinal, mentre que el sistema nerviós perifèric està format per nervis i ganglis, que de vegades formen xarxes denominades plexes.

Al sistema nerviós podem trobar-hi dos tipus de substàncies en funció de la seva composició

cel·lular: la substància blanca que està formada bàsicament per

axons neuronals i es troba a la part interna de l'encèfal i a la part externa de la medulla; la substància gris que està formada principalment per cossos neuronals i es troba a la part externa de l'encèfal i a la part interna de la medulla.

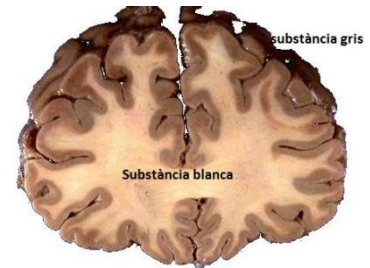


Figura 5. Tall de l'encèfal.

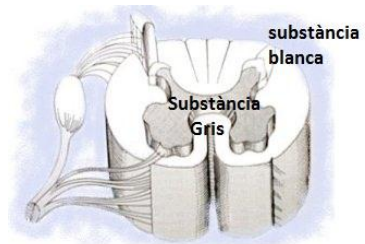


Figura 6. Tall de la medulla.

També podem dividir l'escorça cerebral en diverses àrees funcionals. La localització d'aquestes àrees es fa en funció d'uns solcs més pronunciats que s'anomenen cissura de Silvio i de Roland.

Davant la cissura de Roland hi ha una regió motora i darrere una de sensitiva. Es distingeixen dues àrees motores principals: l'àrea psicomotora i l'àrea motora primària.

- El metencèfal, el forma el cerebel.

El cerebel és una massa grisa, dividida en tres parts principals: dos

hemisferis cerebel·losos i la part central o vermis. La funció del cerebel és la coordinació de funcions neuromusculars, és a dir la coordinació de moviments automàtics i repetitius i mantenir l'equilibri.

- El mielencèfal també anomenat bulb raquidi es l'encarregat de controlar l'activitat reflexa: moviments respiratoris, deglució tos, batec cardíac etc.

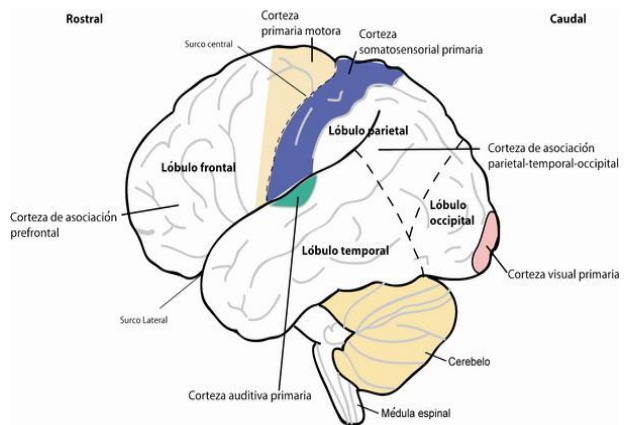


Figura 7. Escorça cerebral dividida en àrees funcionals.

La **medul·la espinal** realitza dues funcions principals: processa informació cap a centres superiors i fabrica respostes elementals com les corresponents als actes reflexos.

Està formada per:

- Les banyes anteriors o motores, que contenen els cossos de les neurones motores, els axons de les quals formen les arrels anteriors dels nervis raquidis que innerven els músculs.
- Les banyes posteriors o sensibles per on penetren els axons de les neurones sensibles, procedents dels receptors, que donen lloc a les arrels posteriors dels nervis raquidis i transmeten la sensació cap a la banya anterior o connecten amb altres nivells superiors.

D'altra banda, **el sistema nerviós perifèric**, està format per un conjunt de ganglis i nervis i s'encarrega de connectar cèl·lules receptores amb els centres nerviosos i aquests centres amb els òrgans efectors.

Es distingeixen dos tipus de nervis:

- Nervis cranials: neixen a l'encèfal i s'encarreguen de les funcions motores i sensibles del cap i d'una part del coll.
- Nervis espinals o raquidis que es formen per la unió d'arrels anteriors i posteriors de la medul·la espinal i es distribueixen per tot l'organisme.

Des del punt de vista funcional podem dividir el **sistema nerviós en somàtic o voluntari i vegetatiu o autònom**. El primer controla les accions voluntàries que

impliquen la participació de l'escorça cerebral i el segon té la funció de controlar totes aquelles funcions que es troben fora de l'abast de la voluntat. Per exemple, controla la musculatura estriada del cor, les activitats de l'aparell circulatori, digestiu, uro-genital, etc. Aquest sistema està molt relacionat amb el sistema hormonal. Se'n diferencien dues parts:

- El sistema nerviós simpàtic: que realitza funcions orgàniques que comporten un increment en la despesa energètica davant de condicions adverses, per exemple; relaxa la musculatura bronquial per facilitar la respiració i dilata la pupil·la per millorar la visió.
- El sistema nerviós parasimpàtic: que recupera l'organisme, evita una despesa energètica excessiva. Per exemple: Disminueix el ritme cardíac, la vasodilatació arterial i augmenta el peristaltisme afavorint així l'absorció intestinal.

En el cas de la malaltia del Parkinson sabem que es produeixen trastorns en el sistema parasimpàtic i en la substància negra (mesencèfal) que perd pigmentació a causa de la falta d'uns neurotransmissors específics, i consegüentment es produeixen trastorns en el sistema de control motor.

3.3 Sistema de control motor.

Com que un dels principals efectes de la malaltia de Parkinson afecta el sistema de control motor, en aquest apartat el descriuré i n'explicaré les funcions principals de totes les parts. Aquí podrem comprovar que moviments tan bàsics com mantenir la postura són molt complexos a nivell de regulació nerviosa.

Per poder realitzar qualsevol moviment cal la interacció de diverses estructures del sistema nerviós motor. Aquestes estructures s'organitzen jeràrquicament de manera que les ordres surten de nivells superiors i arriben als nivells inferiors:

- Als nivells inferiors hi trobem les motoneurons de la banya anterior de la medul·la espinal i les motoneurons² dels nuclis motors tronco encefàlics.
- Els nuclis del tronco de l'encèfal, constitueixen un nivell intermedi, juntament amb els sistemes moduladors formats pels ganglis basals del cervell.
- En el nivell més alt de la jerarquia hi trobem l'escorça cerebral motora.

3.3.1 La medul·la espinal.

Els reflexos espinals són les respostes motores més simples, són respostes automàtiques, involuntàries, immediates i estereotipades davant d'un estímul

² Neurona motora.

determinat. Al circuit d'entrada del estímul i l'execució de la resposta es coneix amb el nom d'arc reflex i consta dels elements següents:

- Receptor sensorial
- Fibra sensorial aferent
- Centre integrador
- Fibra motora eferents
- Efecter



Figura 8. Esquema de l'acte reflex.

El reflex d'estirament consisteix en escurçar una fibra muscular i és l'únic reflex mono sinàptic que existeix.

3.3.2 El tronc de l'encèfal.

És on es realitzen les següents funcions: control i ajust del to muscular, la regulació de la postura i el manteniment de l'equilibri. En aquesta regió hi ha els nuclis motors que desenvolupen programes motors, és a dir, seqüències motores, com la respiració, la masticació o caminar.

Des dels nuclis motors sorgeixen les vies supraespinals que es dirigeixen cap a la medulla i regulen les funcions motores relacionades amb el manteniment del to, la postura i l'equilibri. Segons la seva posició es distingeixen dos sistemes:

- Sistema motor dors lateral medul·lar, que surt del nucli vermell mesencefàlic i participa en el control de la musculatura distal de les extremitats.
- Sistema ventromedial que controla la musculatura axial i proximal de les extremitats.

-

Podem distingir diferents nuclis motors:

- La **substància reticular** es tracta d'acumulació de neurones amb múltiples connexions entre si que donen lloc a una espècie de reticle, realitzen una funció inhibidora o excitadora. Hi ha dues vies: l'una estimula les motoneurons extensores encarregades de mantenir el cos alçat contra la gravetat; l'altra inhibeix les mateixes neurones oposant-se a la posició antigravitatòria facilitant l'acció dels músculs flexors.

La substància reticular té com a missió principal aconseguir contínuament el to adequat de la musculatura.

- Els **nuclis vestibulars** que estan situats entre la protuberància i el bulb raquidi i n'hi ha tres: el superior, el medial i el lateral i arriben a les motoneurons i a les interneurons de la medulla cervical i dorsal. La funció principal del sistema vestibular és ajudar que el to muscular de la musculatura antigravitatòria sigui l'adequat, tan quan no hi ha moviment com en els canvis de postura del coll i del tronc originats pels moviments del cap.

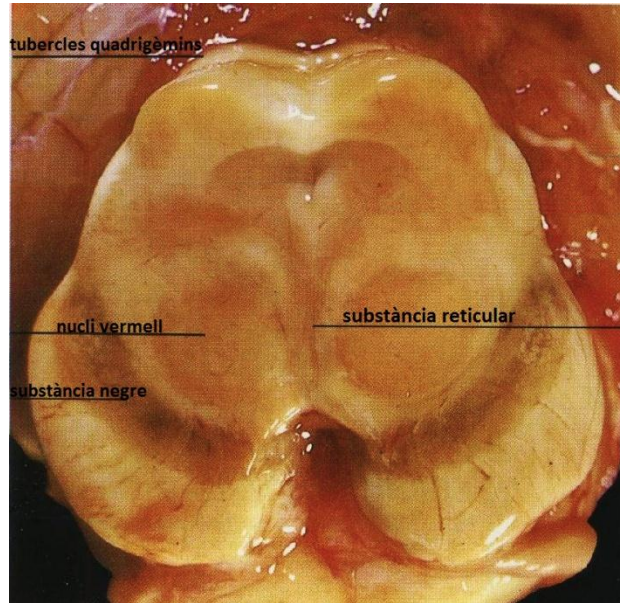


Figura 9. Tall transversal del mesencèfal.

Els nuclis vestibulars reben la informació del aparell vestibular i reben també senyals propioceptius³ de diverses parts del cos, en especial dels músculs del coll. També envien respostes reflexes que ajuden a mantenir una correcta coordinació entre els moviments de totes les estructures corporals.

- El **nucli vermell** que participa en el manteniment postural es troba en el mesencèfal. Rep connexions del cervell i de l'escorça motora, activa motoneurons flexores de les extremitats i inhibeix les extensores. És molt important en la mobilitat flexora de les parts distals de les extremitats cosa que facilita el canvi de posició d'aquestes en els moviments reflexos posturals.
- Els **tubercles quadrigèmins** superiors es troben a la part posterior del mesencèfal i són els que principalment reben informació sensorial i sobretot visual. Intervenien en respostes reflexes d'atenció, reflexes que requereixen coordinar la mobilitat del coll, el cap i els ulls, per orientar-los cap a l'estímul i preparar una resposta que fins i tot pot ser de defensa o de fugida.

3.3.3 Escorça cerebral.

L'organització dels moviments més complexos i elaborats es duu a terme a través d'estructures situades en els nivells mitjans i superiors de l'encèfal exercint el control supraespinal. Aquestes estructures són l'escorça cerebral, els ganglis basals i el cerebel.

L'escorça cerebral intervé en el control dels actes motors i s'hi distingeixen dues àrees de funcionament:

³Que informen sobre el grau de contracció de músculs de diferents parts del cos.

- **L'escorça cerebral motora primària** és la part del còrtex capaç de provocar moviments simples amb una estimulació elèctrica de mínima intensitat. En aquesta part de l'escorça on hi ha representades les diferents parts del cos hi ocupen una major extensió les zones que intervenen en moviments que requereixen precisió com la mà, la cara i els òrgans de fonació (homuncle motor dreta).

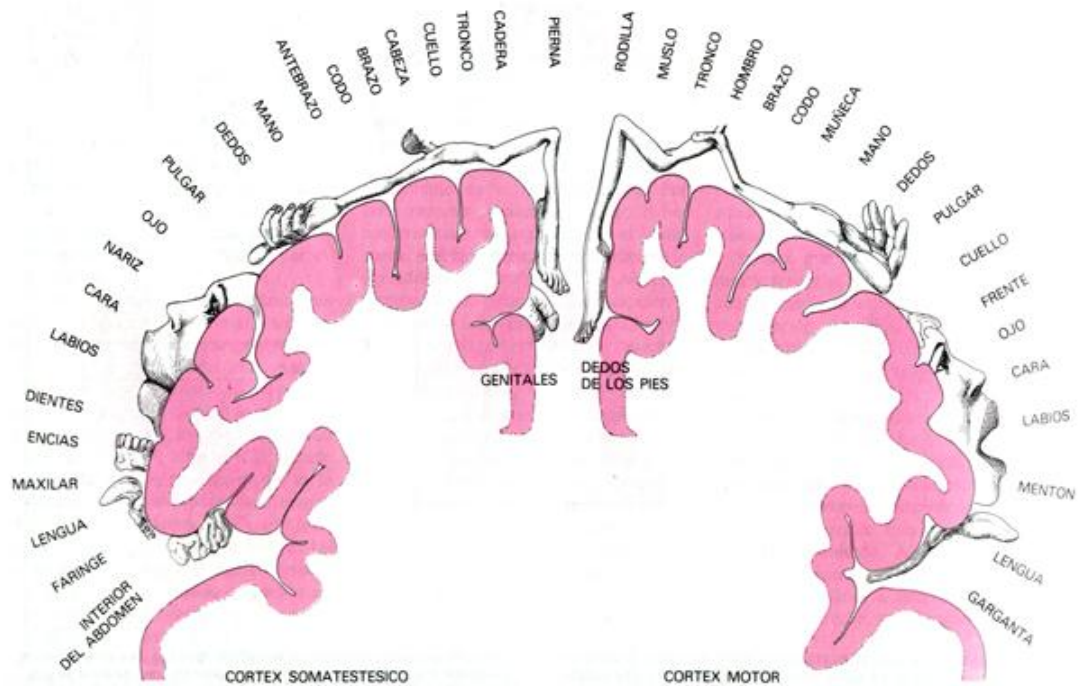


Figura 10. Homuncle motor a la part dreta i sensitiu a l'esquerra.

- **L'escorça motora secundària** està situada davant de la primària i està formada per dos elements:
 - o El còrtex premotor que s'activa des que es prepara un moviment com a resposta a estímuls visuals, auditius o tàctils, associa el fenomen sensitiu rebut a un moviment determinat i participa en moviments més complexos que l'escorça motora primària.
 - o El còrtex motor és una àrea d'associació motora en què s'ubiquen la planificació dels moviments, tan l'execució com la coordinació postural. Aquesta part s'activa quan hi ha la intenció de realitzar un moviment sense que hi hagi un estímulo extern i també quan es memoritzen seqüències de moviments per a la realització d'un acte motor.

La principal via eferent de l'escorça és la via piramidal. Gran part de les fibres del feix piramidal es creuen en l'anomenada "descusación" de les piràmides situada a la part inferior del bulb raquidi formant el feix corticoespinal lateral que s'ocupa dels moviments precisos de la part distal de les extremitats. Hi ha una petita part de les fibres que no creua a l'altre costat de la "descusación" de les piràmides, sinó que baixa formant el feix corticoespinal ventral però la majoria de les seves fibres acaben per creuar la medulla per diferents nivells. Gairebé sempre la via piramidal exerceix el control sobre les motoneurons mitjançant les interneurons espinals, però algunes vegades realitzen la sinapsis amb les interneurons que reben informacions sensorials perifèriques i que formen part d'un arc reflex.

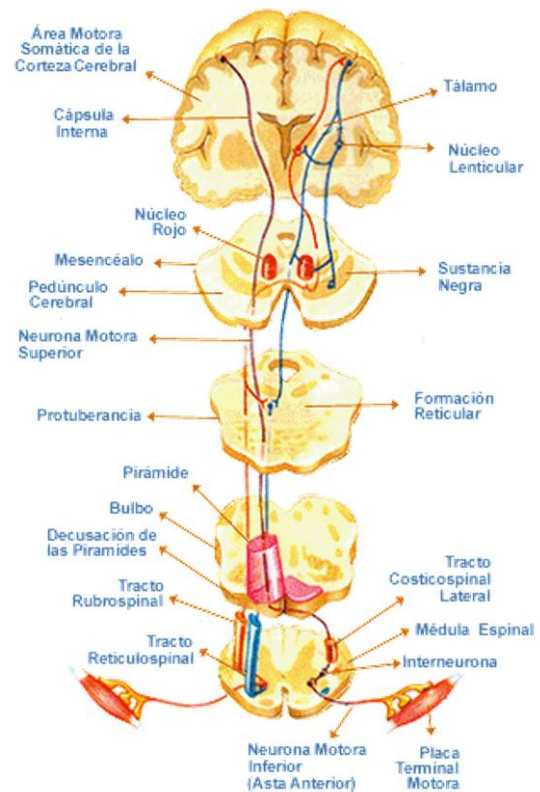


Figura 11. Via piramidal.

3.3.4 Ganglis basals.

Són un conjunt de nuclis situats al cervell i que es troben recoberts pel còrtex cerebral:

- El **cos estriat**, que forma els nuclis caudats i el putamen.
- El **globus pàl·lid**, on es distingeix un segment extern i un d'intern.
- El **nucli subtalàmic**, situat al diencèfal.
- La **substància negra**, al mesencèfal, on es distingeixen dues parts, una dorsal i una ventral.

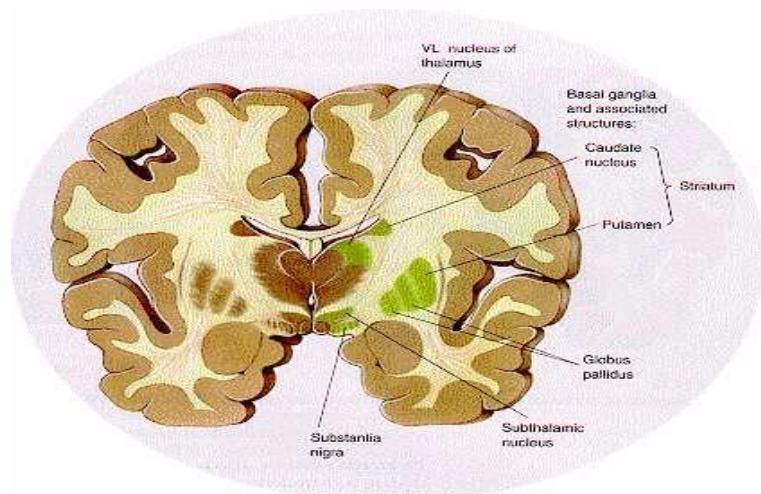


Figura 12. Ganglis basals.

Els ganglis de la base participen en el control de l'activitat motora mitjançant moduladors. No participen directament en l'execució dels moviments, sinó en el seu control i tenen un paper

clau en la conversió dels programes motors de preparació del moviments i en els programes d'execució del mateix moviment.

El cos estriat té la principal estructura d'entrada d'informació als ganglis de la base. Les aferències procedeixen de l'escorça, del tàlem o del tronc encèfal. Els nuclis de sortida estan constituïts pel globus pàl·lid i la part ventral de la substància negra i és des d'on s'envien les projeccions a l'escorça mitjançant el tàlem i el tronc encèfal.

3.3.5 Cerebel.

El cerebel intervé en el moviment regulant l'equilibri, l'adequació de la postura i el desenvolupament del moviment. Hi podem distingir tres zones funcionals:

- El **vestibulocerebel**, que rep la informació relacionada amb l'orientació del cap i l'equilibri i ajuda als nuclis vestibulars a mantenir l'equilibri.

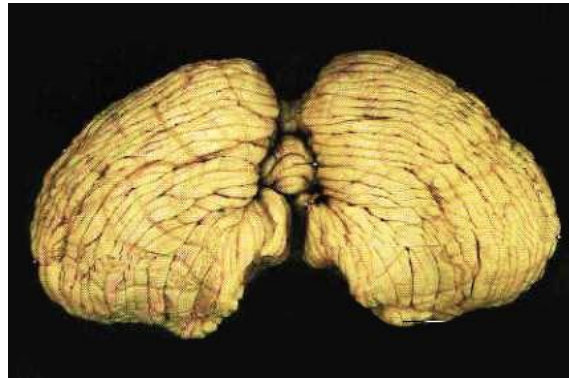


Figura 13. Cerebel, vista superior.

- **L'espincerebel**, que rep la informació de la medul·la. Des dels centres superiors entren ordres motors idèntiques a les que es dirigeixen a la medul·la i influeix

en el to muscular dels músculs flexors i extensors i en la coordinació entre la musculatura agonista i antagonista. També compara les ordres motors i els moviments que es realitzen i en corregeix els errors.

- **El cervellcerebel**, rep feixos que procedeixen del còrtex cerebral; condueix la informació de les àrees motores sensitives i de les àrees associatives corticals; modula l'activitat del còrtex motor, tan en la planificació com en la iniciació dels moviments; ajuda que la seqüència dels actes motors sigui harmoniosa i seguida mitjançant la correcta programació dels moviments.

En general podem concloure que el cerebel coordina els moviments ja que en regula la direcció, la força i l'amplitud.

3.4 Canvis moleculars i citològics associats a la malaltia de Parkinson.

El 1917, Tretiakoff (París) va poder demostrar que als malalts de Parkinson els faltava un pigment (la melanina) en una part determinada del cervell, concretament a la substància negra del tronc encefàlic.

Posteriorment, als anys 50, investigadors nord-americans i suecs van descobrir un dèficit de determinades substàncies químiques a la regió del tronc de l'encèfal. Aquestes substàncies que falten reben el nom de noradrenalina, serotonina i dopamina.

La **noradrenalina** és un neurotransmissor que té com a funció principal augmentar la pressió arterial. Els cossos cel·lulars que tenen noradrenalina estan situats a la protuberància i a la medul·la. Aquest neurotransmissor controla els patrons de la son i la seva manca provoca desmotivació i pot desembocar en depressió. També està relacionat amb els impulsos d'ira i en el plaer sexual.

La **serotonina** és present en els òrgans interns i activa la paràlisi i la secreció de determinats enzims necessaris per a la digestió. També és necessària per elaborar la melatonina, una proteïna encarregada de la regulació de la son. Per això aquest neurotransmissor actua com a rellotge intern del nostre cos controlant els cicles de la son. També se n'encarrega de coordinar varies funcions biològiques com la temperatura corporal i l'hormona de l'estrès (cortisol).

La **dopamina** influeix en el comportament, l'aprenentatge, els canvis bruscos d'humor, la regulació i sobretot l'activitat motora i per això se la considera un neurotransmissor molt important.

Aquestes tres substàncies són amines biògenes formades per aminoàcids essencials⁴ i quan es manifesta la malaltia del Parkinson aquestes tres substàncies presenten uns nivells més baixos als ganglis basals.

En descobrir-se la substància negra, no es va trobar la relació que tenia amb la malaltia de Parkinson, cosa que sí va passar quan es va conèixer el fet de la reducció d'aquestes tres substàncies transmissores. A partir d'aquí s'obriren noves possibilitats de tractament gràcies a una generació nova de fàrmacs a base de levodopa (Birkmayer 1991). Els darrers anys també s'ha vist la importància de la glutamina i de l'àcid gammaaminoglobulínic a l'hora de determinar l'eficàcia de la levodopa com a tractament de la malaltia del Parkinson.

⁴ Aminoàcids que l'organisme no pot obtenir per ell sol i que els ha d'incorporar mitjançant els aliments, la dieta.

4 El Parkinson.

4.1 Primers descobridors.

Ja a la Grècia antiga Hipòcrites va descriure persones que caminaven amb el cos encorbat com si estiguessin pujant una muntanya. Al segle XVI Leonardo da Vinci va relatar l'existència de persones que tremolaven involuntàriament provocant-los un gran malestar i una gran dificultat per fer els moviments que desitjaven.

Però no va ser fins el 1817 que el metge i paleontòleg londinenc James Parkinson va publicar un llibre titulat *Assaig sobre la paràlisi agitant (Essay on the Shaking Palsy)*, on va fer conèixer una sèrie d'històries clíniques



Figura 14. James Parkinson.

basades en els seus pacients. Va definir la malaltia com a *Moviments involuntaris de caràcter tremolós amb una disminució de la força muscular que afecta a parts que estan en repòs i que també provoquen una tendència a la inclinació del cos cap endavant i a una forma de caminar amb passos curts i ràpids. Els sentits i l'intel·lecte queden inalterats.* James Parkinson va descriure la manera de caminar, la postura i la tremolor però no va fer al·lusió a la rigidesa característica dels malalts.

Unes dècades més tard, Jean-Martin Charcot va completar la definició que havia iniciat el metge londinenc afegint el que havia observat en els seus pacients i que James Parkinson no havia descrit: la rigidesa característica. A més, també va matisar que no tots els pacients que va tractar patien tremolors i paràlisi. Charcot va batejar la malaltia amb el nom de "la Malaltia de Parkinson" en reconeixement al treball fet anteriorment pel metge britànic.

El 1919, Tretiakoff va descobrir que la part implicada en la malaltia era el mesencèfal (part superior del tronc cerebral) i que allà es localitzava la substància negra. Durant la dècada dels 50 del segle passat es van realitzar diverses investigacions que van descobrir que la dopamina és un neurotransmissor essencial i que fa que els moviments es realitzin de forma harmònica i adequada. Uns anys després, el 1961, un equip liderat per l'austríac Oleh Hornykiewicz va descobrir l'entrellat de la malaltia: hi ha una disminució de la dopamina dels pacients. Tot i aquest gran descobriment no van saber deduir-ne el per què.



Figura 15. Arvid Carlsson.

Però serà a les acaballes del segle XX quan el suec Arvid Carlsson i el seu equip rebran el premi Nobel de Medicina l'any 2000 per les investigacions que havien realitzat sobre el Parkinson i gràcies a les quals es determinava la manera com la dopamina es distribueix al cervell i la relació que té amb el moviment. Actualment s'estan duent a terme diverses recerques en aquest sentit.

4.2 Causes.

Avui encara es desconeix la causa exacta de la malaltia de Parkinson, però se sap que és deguda a la mort de les neurones dopaminèrgiques tot i que recentment també s'ha trobat que els malalts d'aquesta malaltia tenen un marcadors d'excés oxidatiu en proteïnes, lípids i ADN més elevats del que els correspondria. S'ha demostrat també que els herbicides que presenten el component metil-fenil-tetrahidropiridina es troben estretament relacionats amb les causes d'aquesta malaltia.

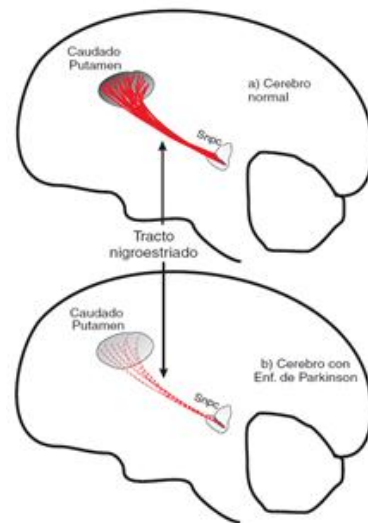


Figura 16. Representació de la mort neuronal durant la malaltia de Parkinson. Observem el dèficit de neurones dopaminèrgiques d'un cervell malalt.

D'altra banda, mentre que la població que no es troba afectada per aquesta malaltia perd aproximadament el 4.4% de les neurones dopaminèrgiques de la substància negra, els malalts de Parkinson en perden entre un 70% i un 90%. A més, les cèl·lules dopaminèrgiques dels malalts que no es troben afectades per la malaltia pateixen una intrusió citoplasmàtica d'uns cossos anomenats "cossos de Lewis" que provoquen la pèrdua de funcionalitat de les neurones dopaminèrgiques sanes. Finalment, també se sap que al 90% dels malalts de Parkinson la malaltia se'ls ha desenvolupat esporàdicament mentre que al 10% restant cal atribuir la causa a possibles mutacions.

4.2.1 Dany oxidatiu i disfunció mitocondrial.

Tots els organismes aeròbics⁵ es troben contínuament exposats a l'estrès oxidatiu, problema que apareix durant un procés anomenat respiració cel·lular que realitzen els organismes per obtenir energia. En l'últim procés de la respiració cel·lular, anomenat fosforilació oxidativa, es produeix un flux d'electrons per una cadena de transport

⁵Organisme incapaç de viure si no és en presència d'oxigen.

electrònic que en els malalts de Parkinson els genera una gran quantitat de radicals lliures. Aquests radicals lliures tenen tendència a oxidar altres molècules properes, molècules biològiques com l'ADN, les proteïnes i els lípids de membrana.

També s'ha observat en els malalts de Parkinson una disminució de l'antioxidant glutatió, que s'ha relacionat amb la sobreutilització d'aquest antioxidant en les reaccions d'estrès oxidatiu que podria tenir una gran participació en la degeneració de la substància negra i, per tant, amb la deficiència de la dopamina. Actualment es pensa que aquesta és una de les causes principals de la malaltia de Parkinson.

4.2.2 Síntesi de la dopamina, la noradrenalina i la serotonina.

La dopamina, neurotransmissor afectat durant la malaltia del Parkinson, és un inhibidor, és a dir, és una molècules que restringeix, atura o retarda una activitat biològica o una reacció química. La dopamina, la noradrenalina i la serotonina són a la vegada amines biogèniques que se sintetitzen a través de diversos enzims, que s'emmagatzemen al tronc encefàlic, sobretot a les cèl·lules nervioses de l'organisme. La síntesi d'aquestes tres amines biogèniques està estretament relacionada amb les causes de la malaltia del Parkinson.

La dopamina i la noradrenalina s'obtenen a partir de l'aminoàcid essencial fenilalanina. A través de la fenilalaninahidroxilasa s'obté la tirosina. Amb l'ajuda de la tirosinasa, un enzim que juga un paper molt important en aquest procés, s'obté DOPA que a través de la descarboxilasa esdevé la dopamina que, com ja he dit, és un neurotransmissor que controla la motricitat automatitzada i inconscient del cervell. La dopamina a part de ser un neurotransmissor amb una funció pròpia també és la substància precursora de la noradrenalina. A partir de l'enzim B-hidroxilasa i partir de la dopamina s'obté la noradrenalina.



Figura 17. Procés de síntesi de la noradrenalina i la dopamina.



Figura 18. Procés de síntesi de la serotonina.

L'aminoàcid necessari per sintetitzar serotonina és el triptòfan. A través de l'activitat de la triptofanhidroxilasa s'obté 5-hidroxitriptòfan i a través de la descarboxilasa, s'obté finalment la serotonina.

El dèficit de neurotransmissors dels malalts de Parkinson es pensa que pot ser a causa d'un mal funcionament

enzimàtic o a una acceleració de la destrucció de neurotransmissors per una activitat excessiva dels enzims que eliminen aquets neurotransmissors després de la transmissió de l'impuls nerviós a la sinapsi.

En aquest sentit s'ha demostrat que la tirosinasa, l'enzim que sintetitza la DOPA a partir de la tirosina, és un 80% menys activa en els malalts de Parkinson que en un grup de control de persones sanes. Aquí és on es troba la relació directa amb la falta de dopamina i noradrenalina, la pèrdua de la pigmentació de la substància negra de les persones afectades pel Parkinson fa que ja no estigui en disposició de produir la tirosina en les quantitats suficients que necessita l'organisme.

4.2.3 Efecte del medi ambient i factors genètics associats a la malaltia.

Quant a factors genètics es creu que l'alteració dels gens α -sinucleina, Parkin i UCH-L1 està estretament relacionada amb el desenvolupament de la malaltia. Que la mutació del gen dominant α -sinucleina es troba involucrat en la patogènesis⁶ de la malaltia de Parkinson. Que la deleció del gen Parkin, que ha estat identificat com la causa primària principal del Parkinson juvenil, és un gen autosòmic recessiu. Que el gen UCH-L1 provoca una alteració en el sistema de processament de les proteïnes que contribueix a l'acumulació dels cossos de Lewy a les cèl·lules dopaminèrgiques sanes. Recents estudis han demostrat que famílies que han tingut un familiar directe de primer grau malalt de Parkinson, tenen un 15% de possibilitats de tenir la malaltia i en canvi una persona que no té cap antecedent amb Parkinson només tindria un 1% de possibilitats.

Pel que fa les causes ambientals hi ha estudis que han demostrat que agents tòxics ambientals provoquen estrès oxidatiu i, per tant, afecten a la respiració aeròbia. I que l'exposició a herbicides, com és ara el paraquat i la rotenona, es un risc per al desenvolupament de la malaltia.

4.3 La simptomatologia.

En aquest apartat explico els diferents símptomes que presenten els malalts de Parkinson, primer dels que fan referència als trastorns motors i seguidament dels que fan referència als trastorns vegetatius i psíquics.

⁶Seqüència d'esdeveniments al llarg d'una malaltia.

4.3.1 Els trastorns motors.

4.3.1.1 Els tremolors.

Els tremolors són un dels primers símptomes que cal tenir en compte a l'hora de diagnosticar la malaltia. Tot i així, cal tenir en compte que no tothom que pateix tremolors té la malaltia, només és un altre possible símptoma.

Els tremolors apareixen en forma de moviments de vaivé rítmics i involuntaris que el pacient nota internament abans que es facin visibles. És una forma de tremolor especial que es manifesta durant l'estat de repòs, quan les mans es mantenen quietes. Aquests tremolors es coneixen popularment com el moviment de l'escarabat piloter. Quan moum les mans o els peus, la tremolor desapareix. Normalment els tremolors apareixen primer en una mà, i després s'acostumen a estendre a la cama del mateix costat (dreta o esquerra) i després s'acaben manifestant a l'altre costat.



Figura 19. Un dels primers símptomes del Parkinson, els tremolors.

Quan el pacient es troba amb altres persones els tremolors augmenten notablement, en canvi quan el pacient està sol sense que ningú no l'observi els tremolors disminueixen fins que gairebé no es noten. Aquest fenomen passa perquè en situacions d'excitació -situació afectiva- s'augmenten els moviments involuntaris -tant el tremolor com els moviments coreics (acció muscular aïllada, única, que produeix una sacxada ràpida a la cara, al tronc o a les extremitats, de caràcter involuntari que passen en repòs, però que tendeixen a incrementar-se amb l'ús de la part implicada).

A vegades es produeix un fenomen conegut com el de acinèsia paradòxica. Es produeix en circumstàncies en què el pacient veu la seva vida en perill (una inundació, un terratrèmol...) i és capaç de realitzar accions i moviments que normalment no podria fer com és ara córrer i fins i tot saltar. Aquest fenomen també passa de vegades quan el pacient té visita amb el metge. Arriba a la consulta caminant amb fluïdesa, sense tremolors i sense signes de rigidesa. I en canvi, els seus familiars saben que quan és a casa no camina tan bé ni és capaç de fer els moviments tan correctes. I és que el factor afectiu que implica la presència del facultatiu pot ser estimulants per al pacient i millorar-ne el rendiment motor, però també intensificar-ne els tremolors.

Quan els braços realitzen un moviment de balanceig en caminar, el tremolor augmenta notablement. Només quan aquest moviment de braços desapareix, disminueix el tremolor.

Finalment, si durant el transcurs de la malaltia el pacient pateix alguna altra malaltia, el tremolor desapareix durant un temps, però quan es produeix la recuperació física torna a aparèixer. Aquest acostuma a ser el signe que s'ha superat l'altra malaltia.

4.3.1.2 La rigidesa muscular.

El rigor⁷ es caracteritza per una tensió muscular constant i involuntària. Normalment, quan es realitza l'acció de flexió dels braços, es tensa el múscul flexor (el bíceps (agonista)) i es relaxa el múscul extensor (tríceps(antagonista)). Això fa possible el moviment de flexió. Quan hi ha rigor muscular, no és possible relaxar el múscul extensor, de manera que el moviment de flexió només es pot realitzar fent un gran esforç tant de forma passiva com activa. Quan el pacient es troba completament immòbil, té la sensació d'estar rígid. En produir-se el moviment passiu del braç, s'observa una resistència igual en totes les direccions. Aquesta resistència és la causa de la rigidesa i bloqueja la mobilitat activa de les extremitats. La contractura constant pot provocar dolor. El rigor de la nuca pot provocar cefalees⁸ que afecten des de la nuca fins el front. Això passa perquè la contractura de la musculatura de la nuca redueix la circulació sanguínia a través de les artèries que s'estenen des de la columna cervical fins al cervell.



Figura 20. Segon símptoma de la malaltia, el rigor.

El rigor de la musculatura flexora és més acusat i això provoca la característica postura encorbada dels malalts de Parkinson. El tronc està flexionat cap al davant, les mans pressionades sobre el pit i les cames flexionades a les articulacions del maluc i els genolls. Per aquesta raó, el pacient té moltes dificultats per mantenir-se dempeus. Moltes vegades el rigor no afecta de la mateixa manera els dos costats. La contractura muscular unilateral provoca una desviació lateral de la columna vertebral i, en conseqüència, una inclinació del tronc cap a un costat. A causa de l'estirament dels lligaments de les articulacions vertebrals, el pacient pateix un fort dolor i es veu afectada negativament la seva mobilitat activa i l'equilibri. Tot i això, hi ha medicaments que ajuden a pal·liar el rigor que pateixen els pacients.

⁷Inflexibilitat, encarcament, especialment el morbós o anormal.

⁸Tipus de mal de cap més aviat tensional, més perifèric, sensació de pesadesa.

4.3.1.3 L'acinèsia.

És un fenomen que apareix en els trastorns de mobilitat. El pacient només es pot moure amb lentitud i té molta dificultat per començar els moviments. Moviments tan senzills com és ara adoptar la postura d'estar assegut quan estàs ajagut o donar els primers passos quan estàs dempeus, cosa que només s'aconsegueixen després de molts intents. El desenvolupament de les accions és més lent i la força que es genera és notablement inferior. Abans es pensava que el retard en l'acció motora era produïda pel rigor (augment de to muscular), però ara se sap que la acinestèsia és una forma pròpia d'aquesta afectació motora provocada pel dèficit de dopamina en determinades regions cerebrals.

El pacient té dificultats per realitzar els moviments que han de vèncer la gravetat. Així, per exemple, el malalt és capaç d'impulsar els braços cap endavant, però el moviment en direcció vertical ascendent ja no li resulta tan fàcil.

El pacient té tendència a caminar fent passos curts i ràpids. En una fase més avançada de la malaltia el pacient ja no és capaç d'aixecar els peus i els acostuma a arrossegar en tendència a caure cap endavant.

El pacient no és capaç de controlar l'impuls que té el seu cos per tirar endavant i moltes vegades això provoca que caigui.

A vegades el pacients ja no són capaços de realitzar l'alternança fluïda entre la cama en què es recolza i la que mou. Acostumen a mantenir els braços fixos sobre el pit, es mantenen rígids i miren cap a terra.

També els resulta molt dificultós girar-se. No els surt de manera espontània com passa en una persona sana, sinó que els és molt complicat i ho han de fer a poc a poc seguint uns angles de gir.

Accelerar o anar més a poc a poc moltes vegades també els resulta un problema. A vegades mentre caminen s'aturen i es queden parats. Aquesta acció és coneguda popularment com "efecte de gelada". Al cap d'uns segons li desapareix el bloqueig que ha patit i continua el seu camí. Aquest efecte de gelada passa quan el pacient es veu afectat per un estímul afectiu com per exemple quan és a punt de creuar un pas de vianants i se li acosta una moto, es queda clavat a terra uns instants i després reprèn la marxa. Aquestes dificultats no les presenten tots els pacients amb la mateixa intensitat. N'hi ha que poden caminar sense dificultat, però tenen problemes en posar-se una jaqueta o en parlar en veu alta.

L'acinèsia afecta a la parla provocant una dificultat d'articulació de les paraules i produint una pèrdua de veu. Així, doncs, els malalts tenen una parla poc clara amb paraules que no es distingeixen del tot bé. A causa de la reduïda capacitat pulmonar (acinèsia de la musculatura respiratòria) la persona parla en veu baixa i sense força. A més el llenguatge resulta monòton i inexpressiu. La velocitat, la potència i la qualitat emocional també es veuen reduïdes. A vegades es produeix el fenomen de la palilàlia que consisteix en la repetició incessant d'una síl·laba. La incapacitat de millorar voluntàriament el to de veu o la mobilitat és una característica d'aquesta malaltia.

La manca d'expressivitat també és un signe d'acinèsia. A vegades la cara del pacient resulta ser una màscara inexpressiva. Només es conserva l'expressió dels ulls que et permet reconèixer l'estat d'ànim del pacient.

Els moviments del malalt no tenen impulsos la qual cosa fa que perdin el balanceig dels braços en caminar.

L'acinèsia oscil·la al llarg del dia i té períodes de durada variable. En general al matí s'observa com el pacient després d'haver-se despertat és capaç de moure's sense dificultat. A partir de la tarda a vegades apareixen diferents bloquejos en els moviments. Aquests bloquejos apareixen sense haver patit cap estímul afectiu, després d'un temps determinat (entre una i tres hores) el pacient torna a ser capaç de parlar i de moure's.

4.3.2 Els trastorns vegetatius.

Com ja hem dit anteriorment, el sistema nerviós vegetatiu és aquell que es regula de forma independent la nostra voluntat sense afectar la nostra consciència. Per exemple, realitza tasques com controlar la circulació sanguínia, el sistema digestiu, els nivells hormonals etc.

Quan hi ha una sobrecàrrega de la capacitat de compensació del sistema vegetatiu, els trastorns en les seves funcions apareixen a la consciència i produeixen molèsties. En els casos normals, aquestes funcions vegetatives estan controlades mitjançant mecanismes de retroalimentació. Per exemple, si una secreció massiva de noradrenalina augmenta la pressió arterial, una funció de retroalimentació provocarà un alliberament de serotonina que reduirà la pressió sanguínia. Si això passés al revés, la regulació seria oposada.

Els malalts de Parkinson tenen un dèficit d'aquestes substàncies i això els ocasiona problemes. Per exemple, si una persona sana es troba en un lloc molt calorós amb l'ajuda de la serotonina s'obriran els capil·lars que connecten les artèries i les venes

provocant una major irradiació de calor. Mitjançant la regulació de l'emissió de calor la temperatura de la persona es manté constant dins d'uns límits establerts. En canvi, una persona malalta de Parkinson no està en disposició de tenir la serotonina necessària per obrir els capil·lars que connecten les artèries i les venes i a causa d'això no poden irradiar l'excés de calor. Com a conseqüència d'aquest bloqueig, quan la temperatura és elevada, els malalts pateixen un sobreescalfament (un tipus de febre). Un altre símptoma dels trastorns vegetatius és l'excés de salivació que, moltes vegades, a part de ser molt molest i donar una mala imatge, pot dificultar la parla de la persona. Uns altres símptomes poden ser:

- Suors incontrolats que apareixen principalment a la nit, afectant la son del pacient.
- Sufocacions provocades per l'alliberament incontrolat de la serotonina.
- Sensacions de fred i de calor a les cames provocades per les percepcions errònies que tenen de la temperatura.
- Sensació de formigueig als peus o a les cames que els impedeix adormir-se.
- Peus inflats a causa de l'alliberament de la serotonina que produeix una major permeabilitat de les parets dels vasos sanguinis pels quals el plasma sanguini penetra als teixits. Al començament aquests edemes es poden tractar amb dosis de triptòfan, però després es tornen aspres i durs i impedeixen als malalts realitzar una vida normal.

4.3.3 Els trastorns psíquics.

Els sentiments es troben representats al lòbul frontal i al tàlem. Hi són presents sentiments com és ara l'alegria, la felicitat, el desig, l'interès i també la ràbia, la ira i l'agressivitat. Els malalts de Parkinson mostren nombroses alteracions del seu comportament afectiu i emocional. La causa d'això cal buscar-la en les amines biogèniques que actuen com a neurotransmissors funcionals que en alliberar-se produeixen reaccions fisiològiques o patològiques. Algunes de les alteracions del comportament que es produeixen als pacients a causa de l'alteració de les amines biogèniques són:

- Dormen en excés o massa poc i tenen somnis molt intensos.
- Mengen molt, però estan molt primos.
- Viuen en un estat de letargia i apatia durant el dia i moltes vegades no mantenen contacte amb els familiars; o, contràriament, viuen una activitat frenètica que pot convertir-se en agressivitat.
- Normalment es troben deprimits. La causa de la depressió és bioquímica, provocada pel desequilibri dels neurotransmissors.
- En els estadis avançats de la malaltia a vegades presenten confusions mentals, normalment produïdes per una dosis excessiva dels medicaments que es prenen.

- Aparició de la bradifrènia caracteritzada per la lentitud de les funcions intel·lectuals, una articulació de les paraules més lenta i una capacitat de concentració reduïda. Els rendiments intel·lectuals depenen de l'estat d'ànim. Tot i això la memòria queda intacta.

4.4 Diagnòstic.

Respecte al diagnòstic de la malaltia, cal destacar que no hi ha cap tipus d'anàlisi o d'estudi radiològic per detectar-la. Els resultats analítics ajuden a descartar altres malalties, però el diagnòstic final del Parkinson es basa en els símptomes físics que pateix el pacient i en l'experiència i el coneixement del metge.

L'única prova complementària amb valor diagnòstic positiu és la tomografia per emissió de positrons (PET). Consisteix en un estudi d'imatge que permet visualitzar l'estat en què es troben els receptors dopaminèrgics. Tot i això, aquesta prova només es realitza si el metge dubta sobre el diagnòstic d'un pacient concret. Altres proves com la tomografia axial (TAC) o la ressonància magnètica (RMN), només serveixen per descartar altres malalties que podrien tenir símptomes semblants als del Parkinson. Les anàlisis de sang es fan per descartar l'hipotiroidisme, les malalties autoimmunitàries o les disfuncions hepàtiques.

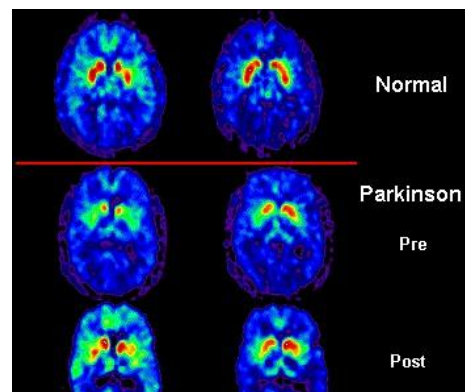


Figura 21. Resultat d'un PET prova de diagnòstic que es realitza a malalts de Parkinson.

Tot i aquestes proves diagnòstiques, un metge és capaç de diagnosticar la malaltia només observant els símptomes del pacient. Alguns dels criteris de diagnòstic que es fan servir per diagnosticar la malaltia són:

- Presència d'algun símptoma de lentitud (bradicinèsia).
- El pacient ha de mostrar algun símptoma de rigidesa muscular, tremolor en repòs, o inestabilitat postural.
- El pacient no ha de tenir demència com a símptoma inicial.
- El pacient no pot prendre medicaments que produeixin símptomes Parkinsonians.
- El pacient no pot tenir dificultat per empassar saliva o per parlar de manera precoç.
- El pacient no pot tenir antecedents d'intoxicacions o d'encefalitis.

4.5 El tractament farmacològic.

El comportament normal de l'ésser humà depèn de l'equilibri entre els neurotransmissors i les vies nervioses. Si falta algun neurotransmissor en una cèl·lula nerviosa s'ha d'introduir a l'organisme mitjançant medicaments. El problema que hi ha amb els neurotransmissors que falten quan es



Figura 22. Levodopa.

pateix al malaltia del Parkinson és que

no es poden introduir directament a l'organisme ja que, si els introduïssim, no arribarien al seu destí perquè no passarien la barrera hematoencefàlica. Aquesta barrera només deixa passar algun tipus de substàncies i la seva funció principal és la conservació de la funció específica del cervell. Encara que no permeti el pas dels neurotransmissors, però, sí que permet el pas dels seus precursors, és a dir, dels aminoàcids a partir dels quals un enzim sintetitza l'amina biògena (la dopamina, la noradrenalina i la serotonina).

El dèficit de dopamina es resol introduint mitjançant fàrmacs el seu precursor, DOPA. En el millor dels casos s'aconsegueix una millora del pacient eliminant o millorant el retard en el moviment que afecta la persona. Un dels medicaments que els neuròlegs recepten amb més freqüència als malalts és la levodopa. S'ha demostrat que la levodopa és el medicament antiparkinsonià més eficaç que hi ha. Tot i això, provoca molts efectes secundaris com és ara:

- Digestius: alguns pacients pateixen nàusees i vòmits. Per aquest motiu es recomana que la medicació es prengui abans de l'àpat amb una mica de menjar. Si el malestar persisteix, s'han de buscar medicines alternatives per combinar amb la levodopa com pot ser la domperidona.
- Hipotensió postural: pot aparèixer precoçment i és controlat per mecanismes centrals i perifèrics. Consisteix en un augment de la tensió arterial provocada per un canvi postural.
- Canvis mentals: es produeixen sobretot en pacients que presenten trastorns cognitius o demència.
- Moviments involuntaris: Sobretot discinèsies⁹ que apareixen a llarg termini.
- Alteracions del son: els malsons, l'insomni o la somnolència diürna. Si apareix aquest problema, segurament és perquè es consumeix una dosi excessiva de medicament.

⁹Trastorn dels moviments voluntaris o aparició de moviments anormals involuntaris.

- Alteracions psiquiàtriques: aparició d'al·lucinacions visuals i de trastorns de comportament.

S'ha demostrat que la levodopa perllonga l'esperança de vida dels pacients parkinsonians. Amb tot, cal ser conscient que la levodopa no atura el curs de la malaltia.

Un altre medicament que es recepta a alguns malalts de Parkinson són els agonistes dopaminèrgics. Són un tipus de droga que estimula directament els receptors postsinàptics de dopamina.



Figura 23. Agonista dopaminèrgic, ropinirol.

Inicialment aquest medicament es receptava als pacients juntament amb la levodopa, però en els darrers anys s'ha demostrat la seva efectivitat en els estadis inicials de la malaltia i molts estudis clínics que s'han realitzat apunten que, a més de millorar els símptomes parkinsonians en pacients inicials sense tractament, són capaços de retardar o induir la discinèsia que provoca la levodopa. Tot i això no hi ha un consens entre tots els experts en el tema i, gairebé sempre, els pacients després d'haver pres aquest medicament (en un mitjana de dos anys) es veuen obligats a prendre levodopa per estabilitzar la malaltia. Els principals efectes secundaris que produeixen els agonistes dopaminèrgics són:

- En general, es tolera inicialment pitjor que la levodopa i provoca vòmits i nàusees. Tot i això, aquest malestar dura un període curt de temps.
- Agreugen les discinèsies produïdes per la levodopa.
- Poden originar alteracions mentals com la sedació, la confusió, l'alteració del control d'impulsos i els deliris en qualsevol moment.
- Alteracions de la son.
- Poden afectar al sistema cardiorespiratori, tot i que és poc freqüent.

A part d'aquest dos medicaments, també se'n recreen d'altres com l'amantadina, anticolinèrgics i els inhibidors de la COMT.¹⁰

¹⁰ Catecol-O-metiltransferasa.

5. Nous tractaments, noves esperances.

A part dels tractaments farmacològics hi ha altres tractaments que ho bé poden disminuir i pal·liar els símptomes més evidents d'aquesta malaltia o bé en un futur proper fins i tot curar-la substituint els teixits degenerats per teixits creats a partir de cèl·lules mare.

5.1 Tractaments pal·liatius.

Amb l'ajuda de tècniques mèdiques més avançades es poden realitzar uns tractaments pal·liatius als pacients que tenen més afectacions de la malaltia i que es troben en una fase molt avançada. En aquest sentit, els tractaments principals que es realitzen actualment són els següents:

- Cirurgia dels ganglis de base: actualment es duu a terme en pacients que el tractament farmacològic no els aconsegueix controlar els símptomes, sobretot les discinèsies severes. Aquesta tècnica s'aplica als malalts que tenen una edat inferior als 70 anys, que han patit la malaltia des de fa cinc anys, que han sofert complicacions amb la levodopa, que tenen tremolors incontrolats i que gaudeixen de molt poca qualitat de vida. Aquesta tècnica és la que s'utilitza menys actualment.
- L'estimulació cerebral profunda és una tècnica quirúrgica que consisteix a implantar un elèctrode¹¹ en una zona determinada del cervell, normalment al pà·lid (reduïx la discinèsia), al tàlem (controla el tremolor) o al subtàlem (és efectiva en gairebé tots els símptomes parkinsonians), i posteriorment connectar-lo a un generador elèctric subcutani. És una tècnica nova i encara no se' coneixen els efectes que produirà a llarg termini, però es pensa que perdrà eficàcia amb el temps.
- Infusió intraduodenal de levodopa en gel. Com ja he explicat anteriorment la levodopa, que és un dels medicaments més eficaços per controlar la malaltia de Parkinson, s'absorbeix a nivell del duodè. Pot passar que durant el procés de la digestió hi hagi problemes en l'absorció d'aquest medicament ja que interacciona amb altres molècules i provoca que l'absorció sigui irregular i això pot afectar als nivells de dopamina del cervell. Aquesta tècnica consisteix a administrar infusions endovenoses de levodopa per regular-ne la dosi i estabilitzar-la.
- La infusió subcutània contínua d'apomorfina consisteix a realitzar un infusió subcutània contínua d'apomorfina al pacient. És una tècnica senzilla, però requereix una supervisió contínua del neuròleg durant els primers dies fins que no s'estableix una dosi mínima.

¹¹ Elèctrode de dimensions molt reduïdes que produeix estimulació elèctrica en una àrea circumscrita o enregistra els potencials d'una zona limitada.

5.2 Medicina regenerativa.

És la branca biomèdica que té com a objectiu tractar les malalties provocades pel funcionament anòmal de determinades cèl·lules, teixits o òrgans reemplaçant-los per cèl·lules, teixits o òrgans funcionals i immunològicament compatibles amb el pacient.

5.2.1 Cèl·lules mare.

Les **cèl·lules mare** (de l'anglès Stem Cell) són unes cèl·lules indiferenciades que es poden multiplicar indefinidament sense perdre les seves propietats i que, amb els estímuls adequats, es diferencien a diversos tipus cel·lulars. Una de les característiques més importants de les cèl·lules mare és que es poden mantenir en una placa de cultiu o en un cos indefinidament ja que quan es divideixen, creen cèl·lules exactament idèntiques a la cèl·lula primigènica. Durant el procés del desenvolupament embrionari,



Figura 24. Fases del desenvolupament embrionari.

passem de tenir el zigot, format per la fecundació d'un espermatozou i un òvul, a la mòrula, i finalment arribem al blastòcit. La fase de blastòcit és la que posteriorment es desenvoluparà i donarà lloc al fetus i posteriorment al nadó.

A mesura que es van avançant les fases de diferenciació també en disminueix el potencial. Les cèl·lules del zigot i de la mòrula inicial s'anomenen **totipotents**, és a dir, encara estan molt poc diferenciades i són capaces de donar lloc a un embrió complet.

En canvi, al blastòcit el nivell de diferenciació és diferent. Les cèl·lules exteriors estan més diferenciades que les de la massa cel·lular interna. Les cèl·lules

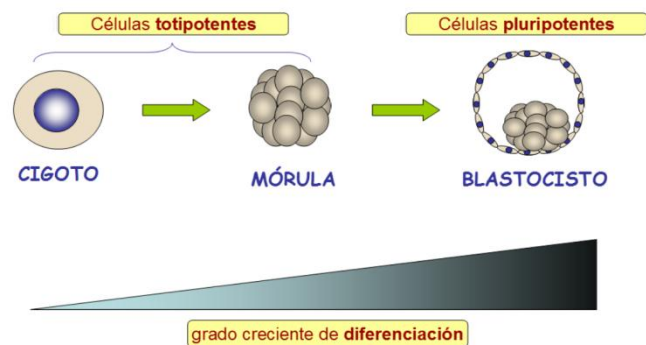


Figura 25. Grau de diferenciació cel·lular.

exteriors són les que posteriorment donaran lloc a la placenta i les interiors són les que posteriorment donaran lloc als més de 200 tipus cel·lulars que hi ha al cos humà. Aquestes cèl·lules que es troben a l'interior del blastòcit se les anomena **pluripotents** (són les que s'utilitzen per realitzar cultius cel·lulars), ja que no són capaces de donar lloc a un embrió complet, però sí que són capaces de donar lloc a totes les cèl·lules que

apareixeran posteriorment al nou cos humà i per això se les anomena pluripotents. Aquestes cèl·lules experimentaran un procés gradual de proliferació que consistirà a anar-se dividint i a especialitzar-se cada vegada més. Aquestes cèl·lules agafaran camins cel·lulars diferents i donaran lloc a les cèl·lules **multipotents**, cèl·lules que donaran lloc a un tipus cel·lular. Finalment, aquestes cèl·lules quan s'han acabat de diferenciar donaran lloc a les cèl·lules adultes, pròpies de cada tipus de teixit específic i que es troben totalment diferenciades. La majoria dels teixits d'un individu contenen un cert nombre de cèl·lules mare ja que si el teixit es danya aquestes cèl·lules poden regenerar-lo. Aquestes cèl·lules s'anomenen cèl·lules mare de teixit adult i tenen una capacitat de diferenciació molt limitada.

No és d'estranyar, doncs, que una vegada conegut aquest procés de diferenciació cel·lular molts científics comencessin a estudiar mecanismes per cultivar-les i ajudar a curar malalties cròniques causades per la degeneració cel·lular com és ara el Parkinson, l'Alzheimer o la diabetis.

Van començar estudiant cèl·lules mare adultes (mèdulla òssia, pell, greix), ja que són fàcils d'obtenir mitjançant una biòpsia. A partir d'aquestes cèl·lules es poden realitzar cultius cel·lulars, desdiferenciant prèviament les cèl·lules i posteriorment es poden utilitzar per regenerar l'òrgan danyat en una persona malalta. Aquesta tècnica s'està utilitzant per regenerar òrgans com les cèl·lules musculars cardíaques d'un cor en cas d'infart i a més a més s'han fet bastants estudis clínics i investigacions científiques que afirmen que en molts casos s'ha notat una millora del pacient i que tenen molta utilitat en el tractament de segons quines malalties.

Algunes d'aquestes cèl·lules somàtiques adultes poden donar lloc a teixits que no són d'on provenen. Per exemple, pots extreure una cèl·lula somàtica muscular i la pots utilitzar per regenerar un òrgan com un pulmó o un fetge. Però n'hi ha molt poques i són de difícil obtenció. No obstant això, aquestes tècniques estan en procés d'estudi encara.

Una altra font de cèl·lules mare és la sang del cordó umbilical o del líquid amniòtic que banya el fetus durant l'embaràs. S'ha comprovat que aquestes cèl·lules són multipotents ja que tenen la capacitat de regenerar múltiples teixits cel·lulars.

Actualment, també s'està estudiant la possibilitat d'obtenir cèl·lules mare del blastòcit, amb la finalitat de poder regenerar òrgans humans. Aquestes cèl·lules són pluripotents, capaces de regenerar qualsevol tipus de teixit del cos humà i, per tant, són les més eficaces quan parlem de cèl·lules mare amb finalitats terapèutiques.

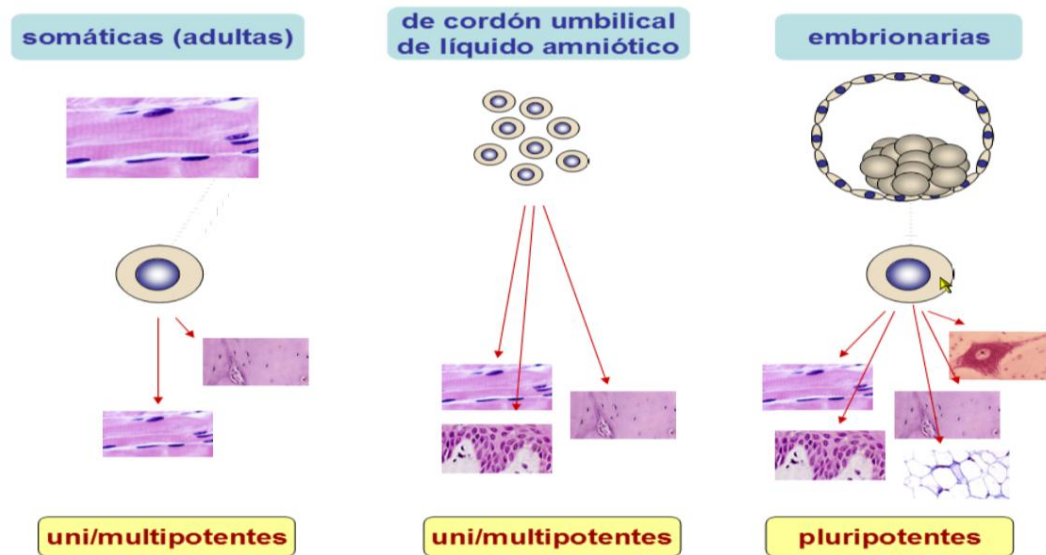


Figura 26. Cèl·lules mare per usos terapèutics.

Aquest procés d'obtenció de cèl·lules mare del blastòcit presenta alguns suposats problemes ètics ja que per obtenir les cèl·lules pluripotents s'han de crear embrions humans i posteriorment destruir-ne la part exterior que no utilitzes per la investigació. En molts països com és ara Espanya, França i Alemanya és il·legal la creació d'embrions per investigar. En canvi, en altres països com és ara Anglaterra i en part també als Països Baixos i a Suècia és legal. D'altra banda, s'ha comprovat científicament que aquestes cèl·lules pluripotents, quan s'injecten a ratolins, poden provocar tumors, a causa del baix grau de diferenciació cel·lular que presenten. Per tant, per poder utilitzar aquestes cèl·lules, prèviament s'haurien de diferenciar al laboratori cap a la línia cel·lular que es vulgui tractar. Llavors aquestes cèl·lules més especialitzades ja es podrien injectar a malalts per regenerar els seus òrgans danyats.

Tot i això, és molt important que es continuï investigant en aquest àmbit ja que el món de les cèl·lules mare és molt ampli i que s'ha de conèixer bé per poder produir tècniques al més precises possible per aconseguir uns resultats favorables i beneficiosos pels malalts. Per aquest motiu també és molt important que es subvencionin els laboratoris on s'està fent recerca científica per tal de poder fer possible aquestes investigacions.

5.2.2 Clonació terapèutica contra el Parkinson.

La clonació terapèutica és una tècnica que consisteix a inserir el nucli d'una cèl·lula somàtica¹² en un òvul on, prèviament, se li ha extret el nucli. Seguidament aquesta cèl·lula es desenvolupa com un blastòcit del qual se'n poden obtenir cèl·lules mare

¹²Relatiu o pertanyent al cos.

embrionàries amb la informació genètica idèntica a la cèl·lula somàtica que ha aportat el nucli amb finalitats terapèutiques.

La finalitat mèdica d'aquesta tècnica és generar cèl·lules mare diferenciades immunològicament compatibles amb el malalt o receptor ja que contenen la seva informació genètica per tant la cèl·lula somàtica que aporta el nucli és sempre la del futur receptor de les cèl·lules mare obtingudes.

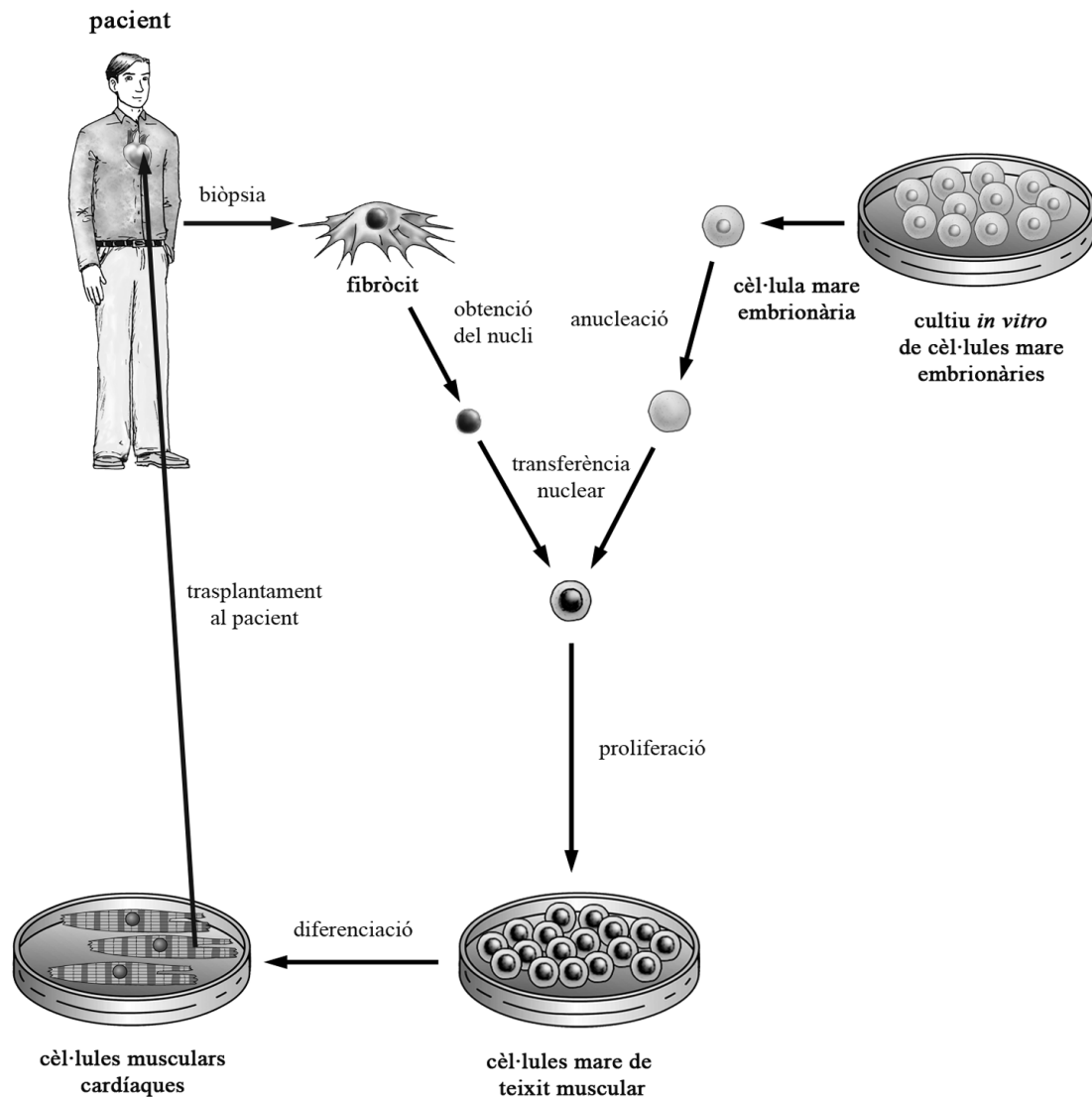


Figura 27. Esquema representatiu de la clonació terapèutica.

Aquest procés genera un gran debat ètic ja que hi ha persones i grups d'opinió i de pressió que no troben ètic crear un embrió només per utilitzar-ne unes cèl·lules i després destruir-les. Per això aquest procés en humans no està gaire desenvolupat. A més a més, aquest procés també comporta dificultats tècniques ja que s'han de crear centenars d'embrions, cosa que vol dir disposar de molts òvuls que són difícils d'obtenir. Tot i aquestes complicacions tècniques i ètiques, un equip d'investigadors dels Estats Units han aconseguit extreure cèl·lules mare de blastòcits clonats d'un mono.

Actualment, investigadors del *Memorial Sloan-Kettering Institute* de Nova York han implantat cèl·lules mare embrionàries obtingudes mitjançant el procés de clonació en el cervell de rates amb la malaltia del Parkinson i han observat una millora dels símptomes de la malaltia. Van demostrar que les cèl·lules només produïen l'efecte desitjat si les implantaven a la rata de la qual provenien. Aquest estudi està publicat a la revista *Nature Medicine*¹³ es poden consultar els resultats i on també es mostren dades que afirmen la baixa eficàcia d'aquest mètode ja que de 5.000 òvuls que es van utilitzar només es van poder obtenir 187 línies de cèl·lules mare.

5.2.3 Centres on actualment s'està fent recerca contra la malaltia de Parkinson.

Actualment, s'estan realitzant diferents estudis basats amb la medicina regenerativa per actuar contra la malaltia de Parkinson. A causa del procés degeneratiu que pateixen els malalts es creu que aquesta és una bona via per reemplaçar neurones perdudes i desenvolupar totes les teràpies encaminades a alentir o atenuar el procés degeneratiu que pateixen els malalts de Parkinson.



Figura 28. Logo de l'Institut d'Investigació Biodonostia.

Un dels centres d'investigació que estan duent a terme aquesta tasca és *l'institut d'investigació biodonostia* i té els objectius següents:

- El seu primer objectiu és desenvolupar una teràpia cel·lular basada en cèl·lules mare totipotents i adequada a l'ús clínic amb la finalitat de poder aplicar les fonts cel·lulars totipotents disponibles al malalt basant-se amb els processos de diferenciació i selecció de neurones funcionals dopaminèrgiques a partir de cèl·lules del pacient.
- El seu segon propòsit és desenvolupar models de la malaltia in vitro per poder identificar els mecanismes implicats en la degeneració de neurones dopaminèrgiques i poder així definir noves estratègies terapèutiques que incideixin directament en el procés patològic i activin mecanismes endògens de reparació.

¹³ Viviane Tabar, Mark Tomishima, Georgia Panagiotakos, Sayaka Wakayama, Jayanthi Menon, Bill Chan, Eiji Mizutani, George Al-Shamy, Hiroshi Ohta, Teruhiko Wakayama & Lorenz Studer "Therapeutic cloning in individual parkinsonian mice" a *Nature Medicine* núm.14, 23 March 2008 pp. 379 – 381.

Un altre centre que està realitzant investigacions sobre el Parkinson és el *Centre de medicina regenerativa de Barcelona*.



Figura 29. Logo del Centre de medicina regenerativa de Barcelona.

L'últim estudi publicat sobre el Parkinson per aquesta institució es basa en la reprogramació de les cèl·lules de la pell de d'un tipus de malalts de Parkinson hereditari que presenten una mutació específica. Els investigadors del CMRB juntament amb el Laboratori d'expressió gènica del *Salk Institute de California*, han identificat que el dany en el nucli de les cèl·lules mare neuronals juga un paper molt important en la malaltia del Parkinson. Més concretament, han descobert que una mutació del gen que produeix l'enzim LRRK2, que se l'identificava actualment com la causa esporàdica de l'aparició en diversos membres de la família de la malaltia, altera la morfologia de la membrana i rodeja el nucli de les cèl·lules mare neuronals i, per tant, destrueix aquestes cèl·lules. La pèrdua de les cèl·lules mare neuronals és molt important ja que provoca que el cos no pugui generar les cèl·lules dopaminèrgiques necessàries que el malalt de Parkinson necessita.

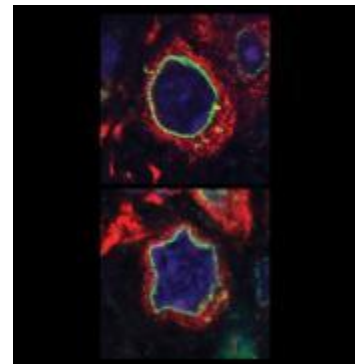


Figura 30. Imatge on es veu com queda afectada la membrana de la cèl·lula mare neuronal.

Tot i això, els investigadors no saben si aquestes alteracions en la membrana nuclear de les cèl·lules mare causen la malaltia de Parkinson o en són una conseqüència però, sigui com sigui, és un gran descobriment que podria proporcionar nous enfocaments cap a noves teràpies. Tots els resultats d'aquesta investigació s'han publicat a la revista *Nature*¹⁴.

¹⁴ Guang-Hui Liu, Jing Qu, Keiichiro Suzuki, Emmanuel Nivet, Mo Li, Nuria Montserrat, Fei Yi, Xiuling Xu, Sergio Ruiz, Weiqi Zhang, Ulrich Wagner, Bing Ren, Audrey Kim, Ying Li, April Goebel, Jessica Kim, Rupa Devi Soligalla, Ilir Dubova, James Thompson, John Yates III, Concepcion Rodriguez Esteban, Ignacio Sancho-Martinez & Juan Carlos Izpisua Belmonte "Progressive degeneration of human neural stem cells caused by pathogenic LRRK2" a *Nature*, núm. 491, 17 October 2012 pp. 603–607.

6. Treball experimental.

6.1 El suport psicobiosocial: L'Associació del Parkinson a Reus.

A la ciutat de Reus, des de mitjans dels anys 90 del segle passat hi presta servei l'entitat del Tercer Sector "Associació del Parkinson de les comarques de Tarragona" on professionals especialitzats en aquesta patologia atenen des d'una perspectiva biopsicosocial els malalts i les seves famílies. És un espai on els afectats troben comprensió, on se senten identificats amb l'entorn que els envolta i on poden afrontar els temors envers la malaltia. També és un punt de trobada per als familiars on poden rebre el suport dels especialistes i pautes de conducta per acompanyar el malalt i per acceptar la malaltia dels éssers estimats.



Figura 31. Logo de l'Associació del Parkinson de les comarques de Tarragona.

Per conèixer més a fons aquesta entitat vaig realitzar una entrevista a la psicòloga de l'Associació, la Maria Rosa García Balaguer, la qual em va explicar els objectius de l'entitat i l'ajuda que proporcionen a malalts i a familiars. Tot seguit en transcripció els aspectes de l'entrevista que m'han semblat més rellevants :

- Com es va fundar el centre?

L'associació de Parkinson es va formar pel 1996 quan un grup de persones afectades pel Parkinson van veure que tenien la necessitat de fer alguna cosa per ajudar a altres malalts. Llavors van fundar aquesta Associació. Primer crec que formaven part d'una associació que hi ha a la Federació Espanyola o a la Federació de Barcelona i després van formar la Federació de Parkinson de les comarques de Tarragona.

- Com es financeu? Rebeu subvencions?

Sobretot a través de subvencions i a través de les quotes que paguen els socis, una quota que és trimestral. Després si hi ha teràpies es paguen a part. Bé, la quota dels socis no és el que manté l'Associació ja que és molt simbòlica. Després, per exemple, les manualitats que es fan al taller de manualitats també es venen als diferents pobles, però bé, es venen també a un preu simbòlic. Vull dir que sobretot el finançament de l'Associació ve de subvencions però malauradament amb la crisi no en vénen moltes.

- Els treballadors del centre ho feu desinteressadament o cobreu per la vostra feina?

Jo cobro. El que passa és que quan portes molts anys en una associació com aquesta, si que tens el teu horari i tens un sou, però hi ha una implicació personal i vas a un seguit d'actes que no caldria anar-hi... El que cal tenir molt clar és que hi ha certs aspectes que cal limitar com donar al teu telèfon a familiars.

- Quants treballadors sou?

Contractats, dos. Després hi ha la junta directiva. Ocasionalment, si ens donen subvencions com per exemple durant el programa que realitzem ara: "el respir familiar" es contracten persones que ens ajudin a dur a terme el programa, ara contractarem una auxiliar, una cuidadora per fer aquest respir però només és per uns mesos, pel temps que duri el programa. A Mora hi ha una fisioterapeuta que hi va una o dues hores setmanals, cobrant, però no sé si té contracte laboral. Amb la logopeda passa el mateix. Les persones que fem més hores som la coordinadora i jo.

- Què han de fer els malalts per accedir al centre?

En principi trucar a la coordinadora que els dona hora per fer una primera entrevista. També es pot anar als punts d'informació als horaris que té la coordinació on es farà un primer contacte amb l'Associació i després es realitza una entrevista amb la psicòloga.

- Quina tallers realitzeu al centre?

Els fixos són el taller d'activació mental que es fa aquí a Reus dues hores setmanals. Després a Mora d'Ebre una vegada al mes. A Tarragona dues vegades al mes. Ara obrirem a Calafell dues vegades al mes. El que passa és que a Calafell es realitzarà un taller d'activació mental i un altre taller per treballar tot el tema de cuidar-se els malalts, internament, és a dir, tot el tema emocional. L'altre taller que realitzem és el d'avui, un dissabte al més, per a familiars.

- I tallers de mobilitat, en feu?

Puntualment, per exemple l'any passat vam tenir un taller que es deia "La nova energia" que era d'expressió física. Però això ara es fa a l'hospital, sobretot la fisioteràpia, logopèdia i la teràpia ocupacional. Ens complementem les dues entitats.

- Quina seria la finalitat dels tallers?

Bé, acceptar la malaltia, treballar els aspectes que afecta la malaltia, com ara la memòria la concentració, l'atenció i l'estat emocional.

- Els malalts venen voluntàriament al centre o condicionats per la família normalment?

En principi voluntàriament. Normalment és en conjunt, família i malalt, que decideixen venir a l'Associació, però jo veig que venen voluntàriament.

- Proporcioneu algun tipus de taller als familiars?

Sí. Com ja he comentat abans, un dissabte de cada més fem un taller per a les famílies dels afectats que consisteix a ajudar-los a encarar la malaltia i a fer-los veure que no tot és el malalt, que ells com a persones també tenen una vida que

han de seguir paral·lelament. Això és el que més els costa. I després, és clar, també dins de les meves tasques hi ha oferir teràpies individuals, tant als familiars com als malalts. Si es vol, a més dels tallers hi ha sessions de psicoteràpia individual, amb cita prèvia, quedem i fem al sessió.

- Tracteu amb malalts de mitjana edat o només d'edat avançada?
No, de mitjana edat també. N'hi ha algun que ve al centre, però normalment són poquets.
- Abans de començar els tallers feu un reconeixement personalitzat dels malalts?
En primer lloc es fa l'acollida i després la psicòloga, en aquest cas jo, fa una primera entrevista per veure tots els temes, és a dir, què és el que cada pacient té més afectat, quins són els símptomes físics i/o psicològics que presenten...
- Costa que el malalt sigui conscient de què és aquesta malaltia?
Sí. Jo sempre ho dic, acceptació total, no conec cap malalt que la tingui i porto anys amb ells. El que passa és que sí que hi ha malalts que tenen un grau molt alt d'acceptació. Però acceptar què et passa, que tu no et pots aixecar de la cadira, que feies això tan ràpid i ara no ho fas, això costa moltíssim, moltes hores de treball i com que apareix la depressió conjuntament aleshores encara els costa més acceptar-ho.
- Quins són els fets que preocupen més als malalts en relació a la seva patologia?
Doncs sobretot com es quedaran, on aniran a parar, si estaran en una cadira de rodes, si no podran caminar, si els hauran d'ajudar en totes les necessitats bàsiques. Sobretot el que més els preocupa és no poder-se valer per ells mateixos.
- Com afecta la malaltia als familiars directes? L'entenen? Normalment, l'accepten?
Hi ha de tot, perquè venen molts malalts a les sessions terapèutiques i de familiars sempre acostumen a venir-ne menys. Hi ha persones que el que fan és passar totalment del malalt, és a dir, no voler ni conèixer l'Associació ni veure la psicòloga ni no res. D'altres persones sí que realment s'impliquen fins i tot massa, ja que sobreprotegeixen o estan massa damunt del malalt. Per tant, hi ha els dos extrems.
- Creus que això és perquè hi ha un desconeixement de què és la malaltia?
Bé, jo penso que quan tens a casa la malaltia és quan vas sabent i vas informant-te'n més. Però realment sí que el Parkinson, tot i ser la segona malaltia neurodegenerativa a nivell d'Espanya, no es coneix tant com altres tipus de malalties neurodegeneratives. També crec que els mitjans de comunicació hi fan molt. Sovint només es parla de l'Alzheimer i s'obliden que hi ha molta gent que té Parkinson.
- Com a psicòloga com creus que afecta la malaltia a un malalt més jove? Tenen esperances de curar-se?
És clar que sí. Hi ha moltes persones que creuen que es trobarà la cura perquè s'està investigant molt. El que passa és que en un jove el primer impacte del diagnòstic és molt més dur que en una persona de 80 anys quan li diagnostiquen Parkinson perquè és clar, amb 50 anys, tens fills petits, t'has muntat tota la vida,

tens tants plans i de sobte hi ha aquesta escissió i llavors és molt dur. Però sí que quan passen aquesta fase primera tenen l'esperança que surti una cura. Hem tingut alguna persona jove que s'ha implicat a nivell de tallers i de tot. Però sí que hi ha esperança i per a persones que no en són tan de joves també. Sempre hi ha l'esperança que surti una nova teràpia, una nova medicina.

- Normalment es creen conflictes entre els malalts del centre o sempre hi ha bon ambient i s'entenen?

El que té el centre és que uneix els malalts perquè presenten uns mateixos símptomes i els cuidadors de l'entitat es converteixen en una segona família. Ells veuen que els antics amics els rebutgen o ells mateixos els rebutgen i com que no se senten bé amb els altres aquí a l'Associació creen nous amics. Evidentment sempre hi ha algun tipus de rivalitat, com a tot arreu, però no s'acostumen a crear conflictes comen altres grups d'altres malalties i es treballa molt bé amb ells.

- Tenen rebots agressius entre ells?

No, poques vegades. Potser alguna resposta així de susceptibilitat però són coses puntuals com passa a tot arreu.

- En quins aspectes heu d'ajudar més als malalts?

Sobretot en l'acceptació de la malaltia i en el meu cas també tot el tema dels trastorns cognitius, memòria i atenció. A veure, normalment els que venen a l'Associació normalment encara es poden valer per si mateixos. Aleshores en el que s'ha d'ajudar més és en el tema emocional i mental. Normalment no els hem d'ajudar en les coses físiques. Si tenen problemes de mobilitat venen amb un cuidador que els deixa asseguts i nosaltres ja no hem de fer res. Alguna persona a vegades d'estar molta estona asseguda els fa mal alguna part del cos i necessiten ajuda puntual en algun moment. Però la majoria són autònoms.

6.2 Tractament personalitzat del Parkinson a l' HUSJR.

L'Hospital Universitari de Sant Joan de Reus va firmar un conveni l'abril del 2009 que ofereix als malalts de Parkinson realitzar una rehabilitació integral a l'Hospital de Dia de malalties neurodegeneratives. Concretament es facilita l'accés als serveis de fisioteràpia, logopèdia, teràpia ocupacional, educació sanitària i animació i



Figura 32. L'Hospital Universitari de Sant Joan de Reus.

estimulació als malalts de l'Associació i s'elaboren plans de formació per als familiars i cuidadors.

Abans d'entrar en aquesta teràpia es fa una anamnesi completa del malalt per part dels diferents professionals que intervindran en la seva teràpia. L'objectiu és determinar l'estadi de la malaltia on es troben cada pacient i poder fer un seguiment més aproximat i precís.

El passat dia 12 de juliol de 2012 vaig acompanyar a un malalt que volia accedir a les sessions de rehabilitació d'aquest programa. Vaig estar observant i anotant les preguntes i els exercicis que li van fer els diferents professionals que el van atendre:

Eva, fisioterapeuta:

- Proves d'equilibri.
- Aixecar-se de la cadira.
- Equilibri amb els ulls tancats.
- Caminar en línia recta.
- Proves de força: aixecar els braços i les cames amb i sense una resistència i doblegar els braços cap el pit.
- Proves de rigidesa.

Olga, logopeda: "La veu amb la malaltia de Parkinson es torna més fluixa i monòtona"

- Força muscular de la mandíbula i la llengua.
- Tonicitat de la boca.
- Sensibilitat de la boca.

Ester, terapeuta ocupacional:

- Va realitzar preguntes al pacient relacionades amb el dia a dia:
- Si es feia el llit.
- Si es dutxava sol. Li van recomanar que es dutxes amb un plat de dutxa en comptes de fer-ho en una banyera ja que era més fàcil accedir-hi i així evitava el risc de caure.
- Si anava a comprar i ajudava a portar les bosses.
- Si s'encarregava de treure els diners de la caixa i els sabia administrar.
- Si tenia escales per accedir a casa seva o si era a peu pla.

Seguidament, vaig fer-li una entrevista a la Cristina, la infermera, en què vam parlar sobre diferents aspectes de la malaltia del Parkinson i dels tractaments de futur:

- Què és allò que ens pot fer sospitar que una persona presenta símptomes de la malaltia del Parkinson?

Doncs mira el primer que has de pensar és en el tremolor. Tot comença per un tremolor molt senzill, normalment és un tremolor de la mà en repòs. En altres tipus de malalties el tremolor passa quan agafes una cosa o vols fer alguna activitat i et tremola la mà. Quan una persona li comença a tremolar la mà en repòs és un dels símptomes més característics. Quan tens un tremolor en una mà, en un braç o en una cama, pots sospitar i has d'anar al metge de capçalera perquè t'ho valori.

- Quins són els símptomes que presenta el malalt en una fase inicial, en una d'intermèdia i en una d'avançada?

Depèn, l'evolució és diferent, però normalment és el tremolor, un tremolor que normalment és asimètric, en un costat, normalment en una mà o en un braç, llavors comença a estendre's cap a l'altre costat i acaba sent simètric als dos costats. També és característic que vagin com alentits, que els costi 10 minuts una cosa que abans els en costava 2, com és caminar o moure's, la rigidesa, això vol dir que fer servir les articulacions. La rigidesa que també apareix i llavors en les fases ja més avançades hi ha dificultat al caminar, en la mobilitat. S'han de controlar els nivells de dopamina, que és el medicament amb què s'intenta controlar el Parkinson. A vegades a causa del medicament es mouen, com si diguéssim, com si anessin com una moto i després es queden molt parats i molt rígids, es queden com a col·lapsats, que no són capaços de fer una passa. Les fases més avançades són més complicades. Tant poden tenir hipermobilitat com estar molt rígids i molt parats. Llavors també moltes vegades hi ha problemes amb el que és la deglució. Bé, de complicacions al final de la malaltia n'hi ha moltes.

- Quines proves mèdiques s'han de realitzar per diagnosticar el Parkinson?

El diagnòstic és clínic. Bàsicament implica l'exploració del metge, generalment el neuròleg. Nosaltres aquí som geriatres però bé, el metge de capçalera el valora i davant la sospita i moltes vegades gairebé certesa, l'envia a un especialista. Generalment és clínic. Hi ha proves molt avançades d'imatge, però generalment és clínic, veient això, si tremola el braç, la cara... ja no es necessiten proves.

- Quines diferències hi ha entre un TAC d'una persona malalta i d'una persona sana?

En un TAC normal pot no haver-hi res. Llavors hi ha la neuroimatge que és això que et deia que a vegades en determinades zones es veu que el neurotransmissor, la dopamina, és reduït. Llavors hi ha com un metabolisme que es determina amb unes proves senzilles En un TAC funcional es pot veure un certificat metabòlic del cervell.

- En quins grups d'edat és estadísticament més freqüent que es manifesti el Parkinson?
- A la mitja moderada d'edat. No ho sé molt bé, però jo crec que a partir dels 50 i escaig és l'edat habitual de diagnòstic.*

- Com és que també es pot donar, de forma menys freqüent, en persones relativament joves?

És com tot. Les malalties neurològiques estan poc estudiades. El perquè no se sap. Pel que sigui hi ha pacients que desenvolupen abans la malaltia. Hi poden haver factors com les infeccions, algun virus, que puguin precipitar que es redueixi abans la producció de dopamina. No sé si també hi ha components genètics, però se sap que en alguns malalts de Parkinson n'hi ha. Però no sé si hi ha alguna cosa demostrada per dir: "Sí, és això." No ho crec, però pot haver-hi diferents raons que hi puguin influir.

- Quines diferències hi ha en aquesta malaltia si la pateix una persona jove o si la pateix una persona d'edat avançada?

Jo crec que l'impacte, sobretot a nivell personal, no pot ser el mateix quan li diagnostiquen a una persona jove que una persona gran. El Parkinson és una malaltia que genera, tard o d'hora, canvis importants a la vida del malalt perquè realment et limita. Jo crec que impacta més en una persona jove que en una de gran. Les conseqüències són les mateixes, però segurament quan tens 40 anys i et diagnostiquen un Parkinson no t'afecta de la mateixa manera que si en tens 70 i l'evolució a més pot ser més lenta. Quan una persona té 70 anys potser després li apareix un altre problema que complica la situació. Tot i això, l'impacte, sobretot emocional és molt més gran en una persona jove i potser hi ha una evolució més ràpida i amb 50 o 60 anys pots estar en una situació de Parkinson molt avançada amb totes les complicacions motores que de vegades impliquen falta de memòria, canvis de conducta, canvis de caràcter que en l'altre cas potser li arriben als 90 anys.

- Pel que fa el gènere, és una malaltia que afecta de la mateixa manera als homes i a les dones?

Sembla que hi ha una mica més de component, diria, en homes una mica més però no és gaire significatiu.

- S'ha demostrat si té un caràcter hereditari?

Hi ha alguns casos que sí. S'estudia molt en aquest tema, en les malalties neurodegeneratives en general s'estan fent molts estudis. Sembla que hi ha alguns gens que sembla que es relacionin, alguna alteració en determinats gens que sembla que es pot relacionar, amb agregats familiars, però n'hi ha que no, que són esporàdiques, però pot ser.

- Com afecta psicològicament el pacient el desenvolupament de la malaltia?

Jo crec que se l'ha d'ajudar. Vull dir... és el que dèiem, com més jove és el pacient, l'impacte és més important. A més, hi ha canvis de la conducta i psicològics. El Parkinson no només és una malaltia que produeix trastorns en la mobilitat, sinó que també produeix alteracions psicològiques i canvis de conducta i de caràcter. S'ha de dir que cal donar un suport en l'aspecte psicològic perquè és dur, és dur que un pacient, per exemple, vulgui posar-se a caminar i no pugui perquè està com a clavat i encara que el seu cervell li doni l'ordre de caminar, no pugui caminar. Per això dic que l'impacte és important i psicològicament se'ls ha d'ajudar. Costa bastant d'acceptar, depèn de cada persona. Això és com tot, hi ha persones que accepten molt bé

aquestes malalties i d'altres que no, però és com si diagnosticuessin una diabetis a una persona jove, també té un impacte. Té més impacte, jo crec, un Parkinson però bé això és una visió subjectiva. Jo crec que amb un Parkinson cal cuidar les relacions amb la gent ja que molts pacients tenen vergonya perquè tremolen, perquè no caminen bé i això comporta una distorsió de la vida real molt important.

- Com afecta a l'entorn del pacient?

Doncs el mateix. Penso que s'ha de treballar tant amb el pacient com amb les famílies. Crec que les famílies juguen un paper molt important a l'hora de donar suport a aquest pacient. Ho han d'entendre bé tot, és a dir, el malalt ha d'entendre bé la malaltia perquè realment són els que més en saben perquè ells es coneixen i saben quan els ve un bloqueig, quan no els ve, els símptomes que tenen abans, etc. Crec que els malalts de Parkinson estan molt conscienciats amb què és la malaltia en general i fins i tot en saben més que els metges. Les famílies també han d'entrar en aquest rol i evidentment l'impacte també és important.

- Quin efecte produeixen els fàrmacs al cervell? Incrementen la producció de dopamina o n'impedeixen la destrucció?

N'hi ha de diferents tipus. N'hi ha uns que eviten que es destrueixi i el que fan precisament és això, augmentar-ne la producció. El que fem es donar la dopamina (el cinemid → fàrmac) que és dopamina sintètica. D'altres el que fan és que com que de dopamina no n'hi ha s'intenta que no es destrueixi a nivell de la sinapsi, el lloc on fan la transmissió les neurones, i evitar també que es destrueixi, les dues coses. Normalment comences pels que n'eviten la destrucció i a la llarga acabes posant el que és la dopamina sintètica (cinemid).

- Coneixes algun tipus d'investigació que s'estigui fent al camp de Tarragona per trobar cura en aquesta malaltia?

Sí, n'hi ha. Això potser ho saben millor els neuròlegs perquè nosaltres portem geriàtrics. Aquí a l'Hospital de Reus hi ha el doctor Oliver que és el que més en sap de Parkinson. Tot i això jo diria que si que estan fent alguna investigació amb la universitat.

- Quines perspectives de futur té el tractament de la malaltia?

Jo crec que hi ha moltes coses a fer. En els últims anys hi ha hagut bastant avanç amb tot el que fa referència als tractaments. Durant molt de temps hi havia pocs fàrmacs, el cinemed i pocs més, però ara han sortit bastants coses. Crec que hi ha força camí a fer i coses a investigar. A veure si les retallades ens deixen continuar investigant. Ara hi ha tres o quatre medicaments nous que sembla que sobretot allarguen el moment en què poses la levodopa, perquè la levodopa és una medicina que pot acabar provocant problemes d'hipermobilitat que no són bons per al pacient. Com més es retardi l'ús d'aquest medicament, millor per al pacient. Ara per ara s'ha avançat bastant en aquest aspecte.

- Creu que en un futur proper podem guarir o pal·liar els efectes de la malaltia aplicant cèl·lules mare diferenciades fins a neurones productores de dopamina?
Aquesta és una de les principals línies d'investigació, però tot això de les cèl·lules mare està en una fase molt inicial. Crec que és una de les línies a treballar en les neurodegeneratives. També es treballa amb demències i amb altres malalties com és l'esclerosi múltiple, vull dir que podria ser una possibilitat, però encara estem molt verds.

6.3 Parc Científic de Barcelona: Pràctiques als laboratoris de la Universitat de Barcelona.

Una part de les pràctiques del treball de recerca les he realitzades als laboratoris de la Universitat de Barcelona. Això va ser perquè vaig assabentar-me d' un programa anomenat "Recerca en secundària" subvencionat entre d'altres entitats per Catalunya Caixa i el Parc Científic de Barcelona que donen la possibilitat a alumnes de tot Catalunya de realitzar les pràctiques del treball de recerca als seus laboratoris juntament amb diversos investigadors. En saber que tenia aquesta oportunitat, vaig consultar la llista on hi havia totes les possibles investigacions en les que podia participar. Una d'elles consistia en

el cultiu de cèl·lules glials i neurones i vaig presentar una sol·licitud al programa presentant el meu projecte i explicant els meus principals objectius. Al cap de dues setmanes, em van enviar un correu comunicant-me que havia estat seleccionada per realitzar les pràctiques. A partir d'aquell moment, vaig anar a Barcelona

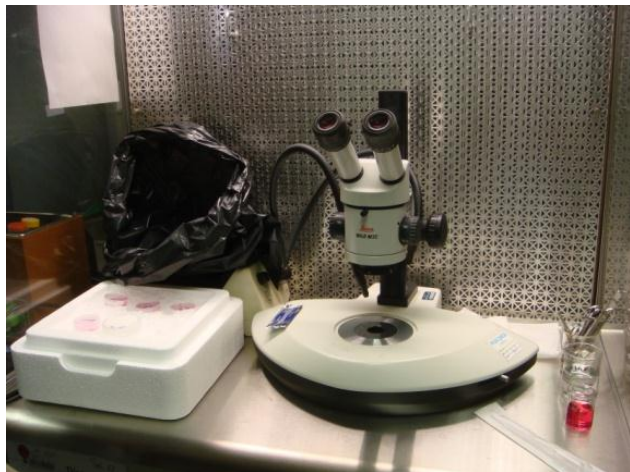


Figura 33. Campana estèril i microscopi amb el qual vam treballar.

juntament amb la meva tutora on ens vam reunir amb un dels investigadors que va dirigir les meves pràctiques. Participar en aquestes investigacions em va permetre conèixer com és un laboratori científic i com es treballa amb teixits nerviosos, cosa que al laboratori de l'Institut no m'hagués estat possible.

La pràctica que he realitzat consisteix en la selecció de neurones poc diferenciades i la seva evolució i cultiu en condicions in vitro. Penso que aquesta tècnica serà aplicable en un futur proper per substituir el teixit nerviós danyat per cèl·lules mare que poguessin realitzar les funcions de les cèl·lules extretes i aconseguir que el dèficit de dopamina no s'arribi a produir. Per realitzar aquest procés s'ha de conèixer la diferenciació neuronal in vitro i saber si és viable.

Durant el període de pràctiques he vist la diferenciació neuronal de cèl·lules mare de rates de 72 hores d'edat. Per realitzar aquesta pràctica un factor molt important que s'ha de tenir en compte és l'esterilitat. Per això cal treballar en campanes estèrils que assegurin que l'aire que entra en contacte amb els teixits durant la dissecció i durant l'observació està lliure de qualsevol tipus de contaminació. Tots els estris que es fan servir han d'haver estat esterilitzats en autoclau o comprats estèrils de fàbrica.

Per començar la pràctica vam agafar tres rates ,acabades de néixer, i les vam matar per tal de poder obrir el crani i extreure'n el cervell. Quan vam tenir el cervell extret el vam partir per la meitat de tal manera que quedaven separats els dos hemisferis cerebrals. En aquesta pràctica volíem extreure les neurones de l'hipocamp, que es troba a l'interior de cada hemisferi del cervell. L'hipocamp té forma de salsitxa i per extreure'l s'ha d'anar amb molt de compte de no trencar-lo. Per aconseguir extreure'l vam necessitar dues pinces estèrils. Va ser una de les tasques més complicades i delicades de l'experiment ja que havies de fer l'extracció de l'hipocamp mirant pel microscopi òptic per tal de no equivocar-te i no fer malbé el teixit.

Una vegades vam tenir els sis hipocamps trets dels hemisferis dels cervells de les rates vam iniciar uns mètodes per separar les cèl·lules i matar les que no eren neurones i les que no necessitàvem per observar la diferenciació. Aquesta part de l'experiment, principalment va consistir en pipetejar els hipocamps, afegir diferents solucions perquè es trenquessin les unions entre les cèl·lules i afegir una solució que mata totes les cèl·lules que estan en divisió, és a dir, totes les cèl·lules que no són neurones, ja que les neurones són unes cèl·lules especialitzades que no es poden reproduir ni regenerar (per veure'n el detall, vegeu l'annex número 8.1).

A partir d'aquí comença el procés d'observació. A poc a poc,s'ha d'anar veient la diferenciació de les neurones. S'observa com surten les dendrites, les ramificacions i els axons. Com podreu observar, en cada imatge ressaltó la part comentada amb un to més intens mitjançant un contrast de grisos.

- Dia 0. El dia de l'extracció de l'hipocamp la primera imatge que obtenim no és gaire clara. Es poden observar diferents esferes. N'hi ha que són d'aigua o d'aire, d'altres que són cèl·lules que no són neurones com ara cèl·lules glials i d'altres que són neurones.

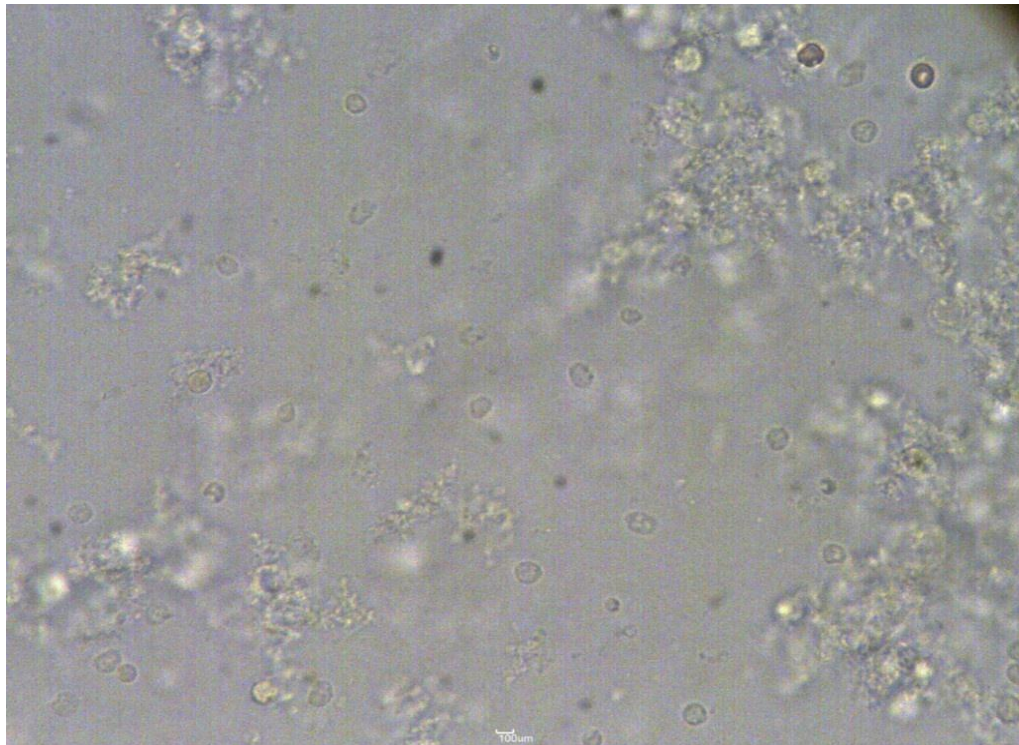


Figura 34.

- Dia 1. Després d'un dia d'haver fet l'extracció entre les esferes que es veien el dia anterior es comencen a identificar cossos neuronals que inicien un procés de ramificació. Tot i així, encara s'observen molts nuclis de cèl·lules que no són neuronals.

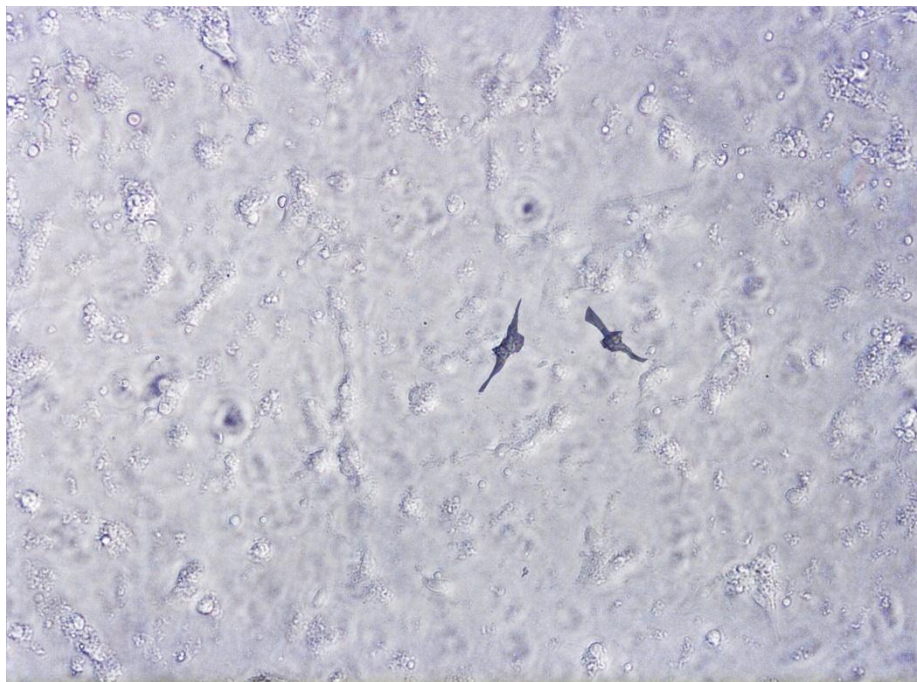


Figura 35.

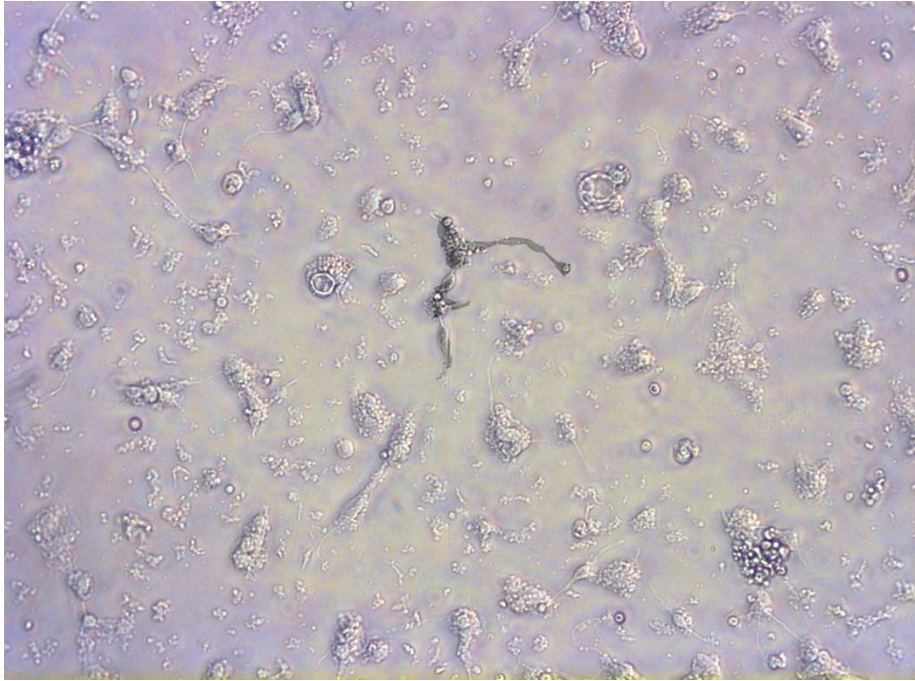


Figura 36.

- Dia 2. El segon dia es poden observar encara nuclis que no són neurones, però cada vegada més es poden distingir les ramificacions neuronals i les dendrites de les neurones que estan en procés de diferenciació cel·lular.



Figura 37.

Al cap de 2 o 3 dies d'haver fet la dissecció s'ha de realitzar un tractament antimitòtic. Aquest tractament consisteix a posar AraC 5 μ M a la mostra. Aquesta substància mata les cèl·lules que estan en divisió, és a dir, mata a totes les cèl·lules que no són

neurones i que no necessitem en el nostre cultiu. Després de realitzar aquest pas, quan observes pel microscopi òptic ja només es veuen neurones en creixement.

- Dia 7. Després d'haver realitzat el tractament antimitòtic només observem neurones clarament diferenciades amb els axons i les dendrites gairebé formades totalment.

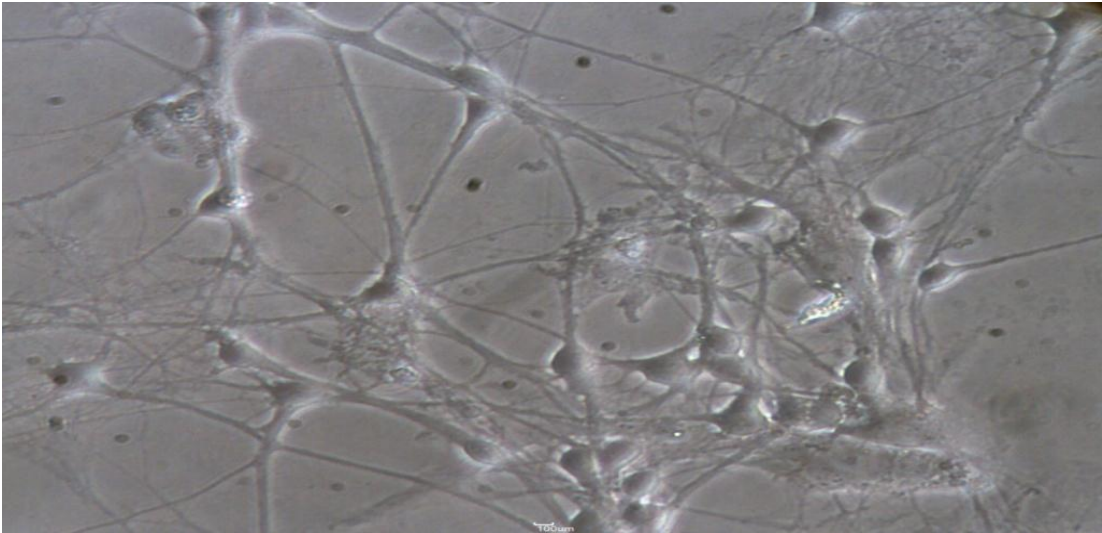


Figura 38.

- Dia 9. El darrer dia d'observació veiem una xarxa neuronal amb una neurona piramidal al centre on es distingeix el nucli i el nuclèol a l'interior.

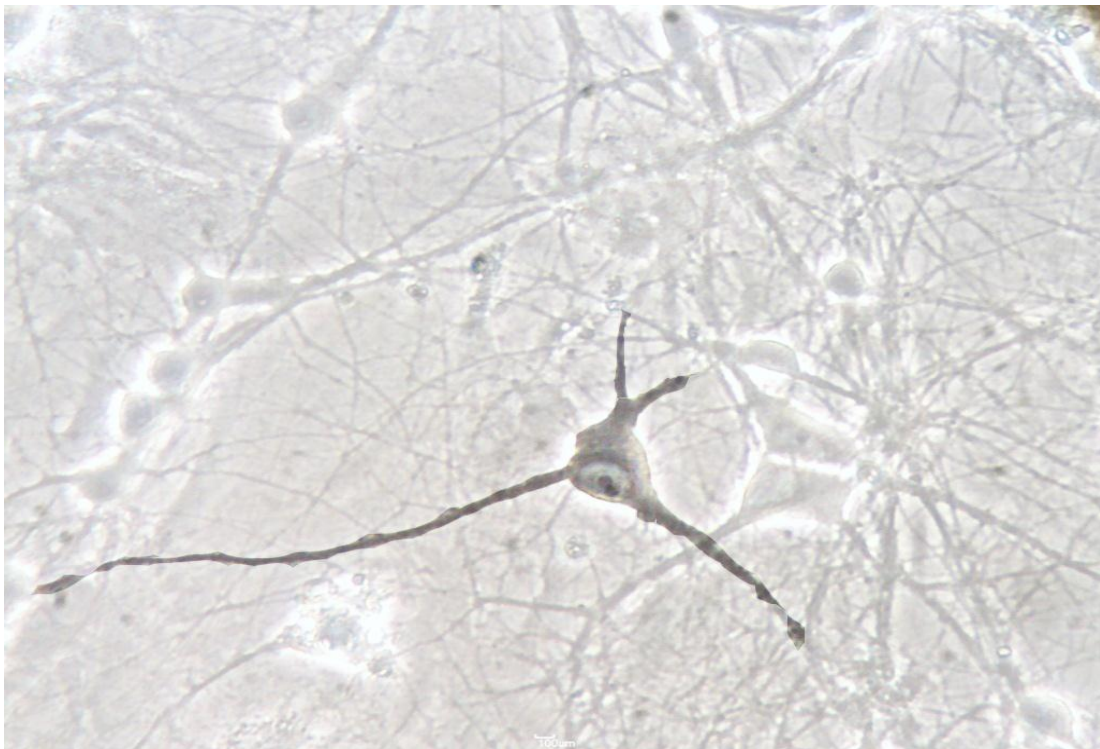


Figura 39.

6.4 Dissecció d'un cervell de xai.

Una altra part de les pràctiques ha consistit en dur a terme una dissecció d'un cervell de xai al laboratori del meu Institut sota la supervisió de la meva tutora del treball de recerca. Aquesta pràctica m'ha servit per entendre el funcionament del sistema nerviós i per agafar una visió de com és un cervell humà. Per realitzar aquesta pràctica, vam comprar un cap de xai a la carnisseria partit per la meitat. A mesura que l'anàvem obrint, la tutora m'explicava quina funció realitzava cada part del cervell i quin



Figura 40. Cap del xai partit per la meitat.

nom rebia. El primer que vaig poder observar és que el xai té un cervell més petit que el cervell humà i que ocupa una part més petita dins del crani.

Amb l'ajuda d'unes pinces, una espàtula, un bisturí i unes tisores vam extreure el cervell del crani. D'aquesta manera vam poder observar les meninges, els solcs, els replècs i la cissura interhemisfèrica que presenta l'escorça cerebral.

La tutora també em va ensenyar les parts principals del sistema nerviós involucrades en la malaltia de Parkinson perquè em fes una idea d'on es troben situades.

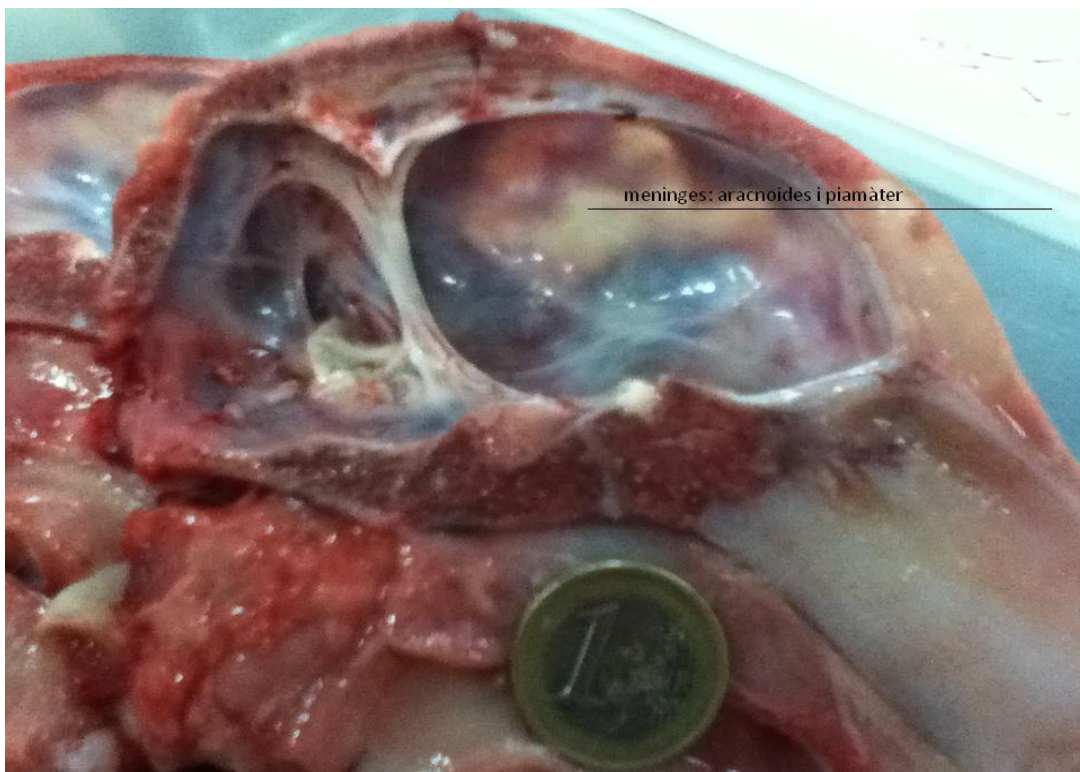


Figura 41. Crani de xai amb el cervell extret.

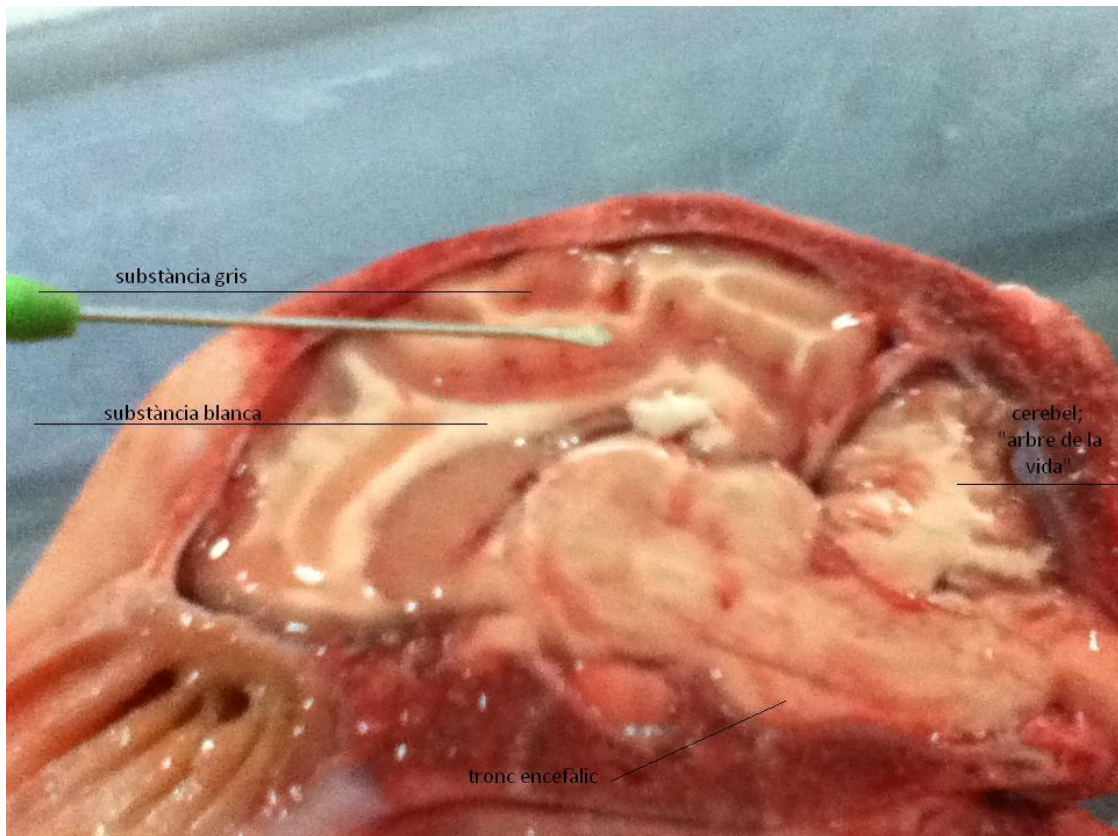


Figura 42. Cervell de xai amb diferents parts senyalades.

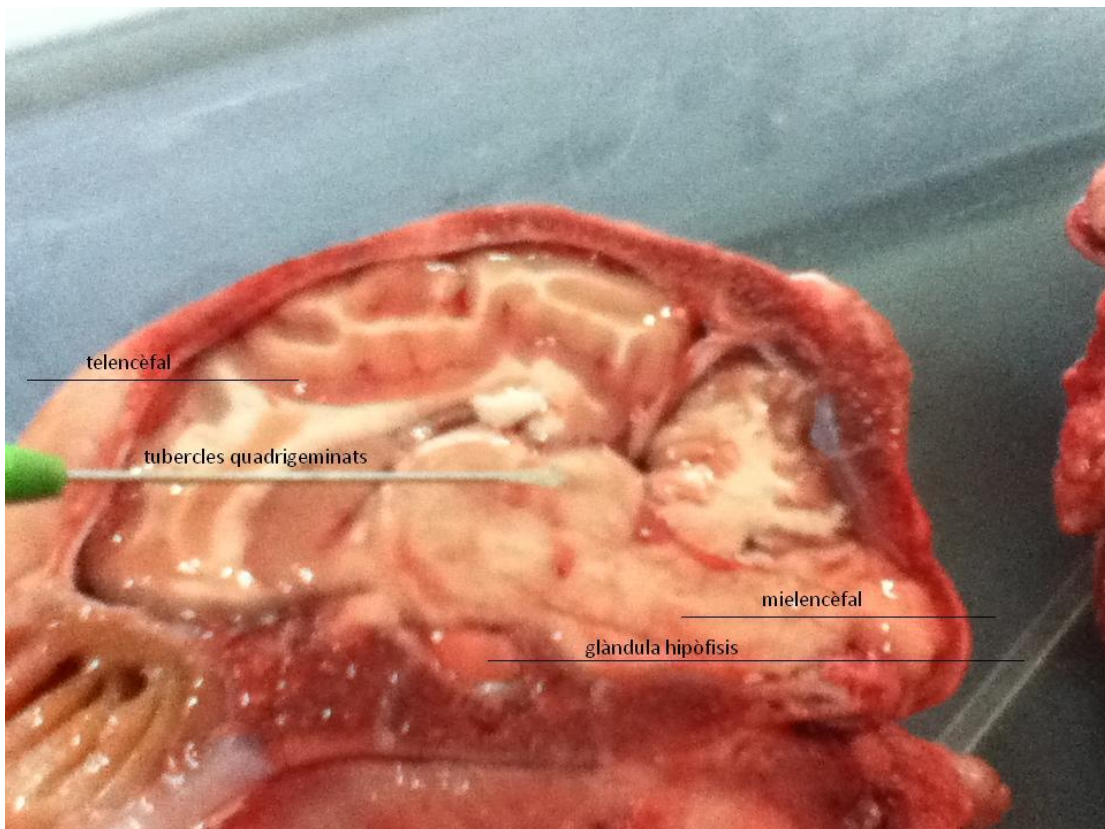


Figura 43. Cervell de xai amb diferents parts senyalades.

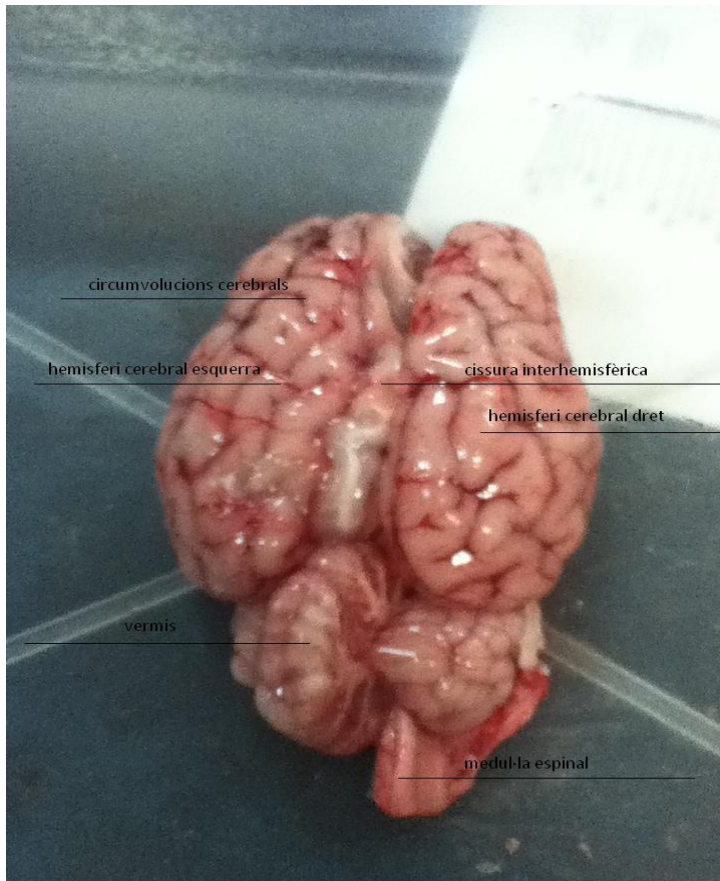


Figura 44. Cerebell acabat d'extreure del crani del xai. Hi ha les parts principals senyalades.

6.5 Seguiment d'un malalt de Parkinson.

En el decurs d'aquest treball de recerca he accedit a l'historial mèdic d'un malalt de Parkinson que ha estat objecte d'observació i seguiment entre els mesos de juny a desembre. Concretament, es tracta d'un familiar directe al qual tan ell com la seva família m'han autoritzat a utilitzar totes les dades i informacions referides a aquest pacient que apareixen en aquest estudi. He analitzat diversos paràmetres, des de la problemàtica biopsicosocial que patia el pacient, fins a les diferents teràpies que els familiars i els metges van trobar i finalment la reacció que va tenir el pacient envers el problema que tenia.

Per poder analitzar això, he accedit a l'historial mèdic del pacient i he parlat amb familiars directes, amb metges, psicòlegs i infermeres que l'han atès i l'atenen que m'han ajudat a completar-ho. Els resultats d'aquest estudi els podeu consultar a l'apartat 8.2 dels annexos.

6.6 Recull de premsa.

Durant el període que he estat elaborant aquest treball de recerca he realitzat una cerca i recollida d'articles de premsa relacionats amb les malalties neurodegeneratives i les possibles cures i tractaments. Això m'ha permès conèixer alguns dels darrers avenços científics i tecnològics que s'han fet en aquest camp.

“Un estudi experimental aconsegueix parar la progressió del Parkinson en un tipus de teixit”.¹⁵

El Dr. Juan Carlos Izpisúa i el seu equip del Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona han descobert com aconseguir parar el deteriorament d'unes cèl·lules dels malats de Parkinson que tenen una mutació genètica concreta i això atura l'avanç de la malaltia.

Aquest descobriment s'ha fet en el laboratori, encara falta fer les proves en persones, per això és molt aviat per pensar en un fàrmac que es pugui aplicar a les persones malaltes que tinguin aquesta mutació.

“Dos gemelas salvan a su hermano de una enfermedad rara gracias a la selección genética”.¹⁶

Izan, un nen que va ser diagnosticat de la malaltia d'Addison, un trastorn que afecta les glàndules suprarenals, una de les grans fàbriques d'hormones que té el cos humà. Izan, un nen que va recórrer mil i un metges fins aconseguir el diagnòstic correcte. Izan, un nen que els seus pares van salvar ja que van ser uns pares valents, que ajudats per la Dra. Gemma Castellón ginecòloga de IVI Barcelona van lluitar per poder concebre un germà sa (a l'hora de la veritat van ser dues nenes bessones) sense l'alteració genètica responsable de la adrenoleucodistrofia, salvant les traves legals, burocràtiques i genètiques que van anar trobant pel camí.

Sis mesos després del naixement de les nenes la doctora Badell de Sant Pau fa fer el transplantament de medul·la òssia i de sang del cordó umbilical d'una de les nenes. Ara més de set mesos després de la intervenció i després d'un llarg període de tractament de l'Izan tot fa preveure l'estabilització de la malaltia i que en un futur podrà aconseguir viure sense seguir cap tractament.

¹⁵ Redacció “Un estudi experimental aconsegueix parar la progressió del Parkinson en un tipus de teixit” a 324, 17/10/2012.

¹⁶ Josep Corbella “Dos gemelas salvan a su hermano de una enfermedad rara gracias a la selección genética” a *La Vanguardia* (digital), 13/06/2012.

“Una nueva esperanza para tratar las lesiones medulares”.¹⁷

El Dr. Grégoire Courtine, investigador de l'Escola Politècnica Federal de Lausana (Suïssa) ha fet públic que s'ha realitzat un tractament que ha aconseguit regenerar la **medul·la i tornar a aconseguir que caminessin rates amb lesió medul·lar. Consisteix en injectar** substàncies destinades a estimular les neurones de la medul·la i després s'apliquen unes corrents elèctriques a la medul·la. Amb això s'ha aconseguit el creixement de noves fibres nervioses funcionals al voltant del punt de la lesió medul·lar. Això, junt amb la voluntat de les rates per caminar, ha fet que recuperessin la mobilitat.

Això deixa veure que encara que no es cura la zona lesionada sinó que es creen connexions neuronals noves pot crear esperances per una futura recuperació funcional en persones lesionades medul·lars que ajudessin a millorar la seva qualitat de vida.

“Esperanza: nuevo descubrimiento sobre mal de Alzheimer”¹⁸

El Dr. **Etienne-Emilie Baulieu** està fent uns estudis amb una proteïna que tenen de manera anòmla els malats d'Alzheimer i una altra que ajuda a destruir-la. A partir d'aquesta segona proteïna s'està estudiant un fàrmac que pot ajudar a frenar el desenvolupament de la malaltia.

Ben aviat es començarà a experimentar a l'hospital Charles Foix de Ivry, a les rodalies de París, especialitzat en geriatria i a partir dels resultats que es poden obtenir el Dr. Baulieu creu que es pot avançar entre 10 i 15 anys en els seu diagnòstic.

“Una molècula frena les plaques de l'Alzheimer”¹⁹

Els Drs. Mercedes Unzeta, José Luis Marco i F. Javier Luque estan treballant en la molècula ASS234 que és de potenciar la funció cognitiva i d'inhibir l'agregació de la proteïna beta-amiloide que és la responsable de la formació de les plaques cerebrals

¹⁷ Josep Corbella “Una nueva esperanza para tratar las lesiones medulares” a *La Vanguardia* (digital), **31/05/2012**.

¹⁸ Agencia EFE “Esperanza: nuevo descubrimiento sobre mal de Alzheimer”¹⁸ a *Terra*, mes de setembre de 2012.

¹⁹ La redacció “Una molècula frena les plaques de l'Alzheimer” a *El PUNT Avui +*, **08/06/12**.

característiques de la malaltia d'Alzheimer. Aquesta molècula té un gran potencial per desenvolupar un fàrmac més efectiu contra aquesta malaltia.

Aquesta molècula L'ASS234 és un híbrid de dues molècules ja conegudes: el donepezil, que ja s'utilitza en el tractament de l'Alzheimer, i el compost PF9601N, que va ser patenta pels mateixos investigadors i que s'utilitza en models experimentals de la malaltia de Parkinson.

7. Conclusions.

Una vegada acabat el treball de recerca puc concloure que el Parkinson és una malaltia neurodegenerativa ja que afecta al sistema nerviós, en aquest cas concretament al sistema de control motor, de manera irreversible i provoca problemes de mobilitat als malalts. A l'Estat espanyol, la malaltia afecta aproximadament unes 150.000 persones majors de 65 anys. Aquesta xifra augmentarà en les properes dècades ja que l'esperança de vida de la població és previsible que cada vegada sigui més alta.

Són diverses les causes que els especialistes assenyalen com origen d'aquest trastorn neurodegeneratiu. Les investigacions realitzades fins ara demostren que en la malaltia de Parkinson sempre es produeix una degeneració de neurones productores d'un neurotransmissor específic, la dopamina, essencial per a la coordinació motora, a l'escorça i als nuclis de base de l'encèfal. Els factors que influeixen en la degeneració neuronal són diversos. Així tenim, per exemple, el dany oxidatiu a càrrec de radicals lliures i la disfunció mitocondrial, els factors genètics, els factors ambientals, com per exemple determinats herbicides i probablement d'altres que encara avui desconeixem i que es troben en procés d'estudi.

El diagnòstic de la malaltia de Parkinson es basa en l'observació de la simptomatologia i en el diagnòstic per la imatge obtingut mitjançant el TAC i el PET. Els símptomes més comuns de la malaltia són la rigidesa, el tremolor i l'acinèsia. Una de les pràctiques que he dut a terme per poder fer aquest treball de recerca ha consistit a realitzar el seguiment d'un malalt cosa que m'ha permès observar aquests símptomes de primera mà. També he assistit a uns tallers amb familiars de malalts de Parkinson i he realitzat una entrevista a la psicòloga de l'Associació del Parkinson de les Comarques de Tarragona amb seu a Reus que m'ha orientat a l'hora de fer-ne el seguiment.

Pel que fa al tractament, n'hi ha de dos tipus: el farmacològic, basat en derivats de la DOPA, un precursor molt important i indispensable a l'hora d'obtenir la dopamina; el pal·liatiu, basat en diferents tècniques com és ara la cirurgia dels ganglis de base o l'estimulació cerebral profunda, entre d'altres. Així mateix, en aquests moments sabem que hi ha diverses línies d'investigació vinculades a la biotecnologia amb la finalitat d'aconseguir neurones diferenciades a partir de cèl·lules mare immunològicament compatibles amb el malalt. En són un exemple les tècniques emprades en la clonació terapèutica i la medicina regenerativa. He pogut provar aquestes tècniques al laboratori de la Universitat de Barcelona de l'Hospital de Bellvitge on m'he adonat realment de la importància d'aquest procés.

Finalment, en cap cas no podem oblidar que aquesta malaltia, com totes les patologies, té un vessant social i familiar molt important. En aquest sentit, vull

destacar la tasca excel·lent que tant especialistes de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus com voluntaris i professionals de l'Associació del Parkinson de les Comarques de Tarragona duent a terme dia a dia tal i com he tingut ocasió de comprovar personalment mitjançant la realització d'aquest Treball de Recerca.

Encara que només sigui breument, m'agradaria també comentar que a mesura que avançava en la recerca he hagut d'estudiar aspectes que, inicialment, no havia previst. En aquest sentit, per exemple, he hagut d'aprofundir en el coneixement del sistema nerviós, tema que m'ha agradat molt de conèixer. De fet, cada vegada que estudio un nou aspecte que desconec de les funcions del cos humà comprenc millor com funciona el nostre organisme. Cada vegada més m'adono de com és de perfecte el cos humà, com cada molècula del nostre organisme és estrictament necessària perquè tot funcioni correctament i com la manca o l'alteració d'un element tan aparentment insignificant com un neurotransmissor ens pot provocar una malaltia neurodegenerativa com la del Parkinson, una malaltia per tota la vida perquè, ara com ara, no té cura.

Elaborar aquest treball també m'ha servit per apropar-me al món de la investigació, conèixer diferents laboratoris, manipular estris i productes químics, participar en experiments reals pensats per a la millora de la qualitat de vida de les persones. I ja per acabar, dir que el treball de recerca també m'ha servit per confirmar el meu interès cap el món de la investigació al qual em voldria dedicar en el futur.

8. Annexos.

8.1 Pràctiques realitzades al Parc Científic de Barcelona: Mètode d'extracció i anàlisi de cèl·lules mare neuronals.

Material necessari:

- Un vas estèril de Pasteur amb 4 diàmetres diferents, tractats amb Sigmacote.
- 3 vasos de 100 ml amb agar.
- Eines de dissecció:
 - o Tisoires grans.
 - o Tisoires petites.
 - o 2 bisturís.
 - o Una espàtula petita.
 - o 2 fòrceps.
 - o Iris eyedessingforceps-serrated.
- Pipetes Pasteur esterils.

Solucions:

- HBSS.
- solució enzimàtica.
- Ovomuroid.
- Plating mèdium.
- Medi de manteniment.

Abans de començar:

- s'han de tractar els cobreobjectes amb poly-L-Lysine.
- s'han de posar a l'estufa totes les solucions a 37°C.
 - o S'han de posar 6 ml de la solució enzimàtica en una placa de petri de 7 cm.
 - o S'han de preparar dos tubs de centrifugació de 15 ml i posar-hi 5 ml de HBSS en cadascun.
 - o S'ha de preparar un tub de centrifugació de 15 mL i posar-hi 6 ml d'ovomuroid.
 - o o S'ha de preparar un tub de centrifugació de 15 mL i posar-hi 6 ml de plating mèdium.
 - o o S'ha de preparar un tub de centrifugació de 50mL i posar-hi 50 ml de medi de manteniment
- Superfície on es duu a terme la dissecció:
 - o Gel.
 - o 3 vasos: Un amb etanol, l'altre amb aigua destil·lada i l'altre amb HBSS.
 - o 2 pipetes estèrils de Pasteur acabades en punxa.
 - o Plaques de petri buides de 3 cm.
 - o Bossa de deixalles.

- Capsules de petri de 7 cm amb gel.
- Procediment:
 - a) Dissecció i introducció de l'hipocamp en HBSS fred.
 - 1) Tallar el cap de la rata amb unes tisores petites.
 - 2) Subjectar el cap amb les pinces per la part del davant i treure la pell. Aquest procediments es realitza fen un tall als laterals del cap i a la part superior. En aquest punt també es pot aprofitar per treure el greix de la part del darrere del crani.
 - 3) Anant molt amb compte, amb moviments curts i precisos, obrir el crani traçant una línia des del darrere fins a la part del davant. Després realitzar dos talls més resseguint les línies dibuixades del crani de color blanc.
 - 4) Treure la pel·lícula de crani per poder accedir al cervell i enretirar el cerebel utilitzant una espàtula.
 - 5) Agafar el cervell amb l'espàtula des de la part del davant i dipositar-lo a la placa de Petri de 3 cm amb gel i HBSS.
 - 6) Utilitzant un bisturí estèril tallar el cervell per la meitat per la línia que separa el cervell en dos.
 - 7) Mirant la part interior del mig cervell, enretirar tot el teixit que recobreix l'hipocamp.
 - 8) Treure les meninges que es distingeixen del cervell perquè estan plenes de glòbuls vermells que recobreixen l'hipocamp, deixant-lo el més net possible.
 - 9) Es pot observar que l'hipocamp està fixat al cervell per la part



Figura 1.

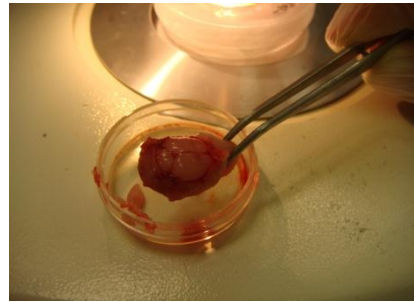


Figura 2.

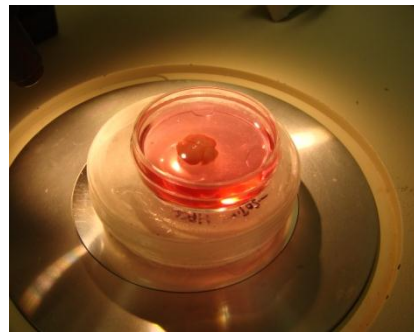


Figura 3.



Figura 4.



Figura 5.



Figura 6.

superior i pels laterals. Per extreure'l introduir les pinces tancades i obrir-les per poder trencar les unions de l'hipocamp amb els teixits que l'envolten.

10) Quan estigui completament separat treure amb les pinces el tel transparent de cèl·lules que el recobreix i que no són neurones.

11) Transferir l'hipocamp a la càpsula de Petri amb HBSS amb gel utilitzant una pipeta Pasteur amb punxa.



Figura 7.

b) Tallar l'hipocamp amb les pinces en quatre o cinc trossos.

c) Les cèl·lules que conformen l'hipocamp es troben fortament unides. En aquest pas s'han d'agafar els trossos d'hipocamp amb la pipeta Pasteur intentant agafar el mínim de HBSS possible i posar-los a la solució



Figura 8.

enzimàtica. Aquesta solució està feta a base de la proteïna tripsina que té la funció de tallar les unions entre cèl·lules. Després es posa a l'estufa a 37°C durant 10 minuts.

d) Posteriorment agafar l'hipocamp amb una pipeta i netejar-lo al HBSS. Realitzar l'operació dues vegades per tal de que no quedi cap resta de l'enzim.



Figura 9.

e) Transferir el teixit al Plating medium. Una vegada allí realitzar el procés per trencar els enllaços mecànicament. Això consisteix en aspirar i alliberar el teixit en el medi amb força, consecutivament i amb pipetes de diferent diàmetre.

f) Tot seguit agafar les cèl·lules dissociades i introduir-les damunt del líquid ovomucoid.

Aquest líquid és molt dens i està compost de proteïnes que tenen com a finalitat protegir les neurones.

g) Posteriorment posar el líquid ovomucoid amb les neurones a la centrifugadora 100xg durant 10 minuts.

h) Després enretirar tot el líquid que es troba a la part superior ja que les cèl·lules durant la



Figura 10.



Figura 11.

centrifugació han davallat fins a la part de baix del recipient.

- i) Tornar a introduir les cèl·lules en 6 mL del plating mèdiu i transferir-les al tub de centrifugació de 50 ml. Fer-ho utilitzant una pipeta Pasteur, pipetejar fort per assegurar que les cèl·lules tinguin medi per sobreviure.
- j) Dipositar les cèl·lules en una placa de Petri i deixar-les durant 1 hora i mitja.
- k) Després afegir 0.8 mL del medi de manteniment a la solució amb els teixits que ja teníem.

8.2 Seguiment d'un malalt de Parkinson.

Per completar el treball de recerca he realitzat el seguiment d'un pacient des del moment en que li van diagnosticar la malaltia fins al dia actual (2008-2013). Concretament, he analitzat el problema, la solució i la reacció del malalt sobre el que li ha passat i he obtingut els resultats següents:

Data (aproximada)	Explicació del fet	Com es va solucionar	Reacció del pacient
Any 2008	Primers símptomes: atacs d'ansietat causats per problemes familiars.	Visita a un psiquiatre. Realització de diverses proves diagnòstiques per descartar la malaltia de l'Alzheimer.	Molta preocupació i nervis.
Nadal 2009	Cansament exagerat, necessitava aturar-se varies vegades per fer un recorregut que havia fet tota la vida.	Va començar a reduir l'activitat que feia.	Angoixa Molt mal humor i culpabilitzava als altres quan veia que no arribava on abans arribava fàcilment.
24/2/2010	Prolongació del cansament.	Realització de diverses proves per estudiar la perfusió miocardiaca esforç-repòs, realització d'una tomografia, un gatedspect repòs, un ecocardiograma i l'estudi doppler: en definitiva, proves per determinar si el pacient tenia problemes de cor.	Accepta l'estudi ja que volia trobar solució al seu estat de cansament permanent.

28/4/2010	Prolongació del cansament i problemes al to de veu.	Li fan un electrocardiograma per descartar que tingui problemes als pulmons i li posen un pegat de nitroglicerina.	Pensa que el pegat de nitroglicerina serà la solució i quan veu que no ho és continua amb l'ansietat, mals humors i atacs a l'entorn.
2/5/2010	Problemes en el to de veu i cansament continuat.	Li realitzen un TAC cerebral per descartar que tingui problemes a al gola.	Angoixa i moltes ganes d'anar d'un especialista a un altre, d'una prova a una altra per trobar la solució.
10/6/2010	Prolongació dels problemes de la veu.	Li van realitzar una prova per mirar l'estat de les cordes vocals per descartar que tingues res patològic. Li van trobar una corda vocal atrofiada.	Segueix l'angoixa i les ganes d'anar d'un especialista a un altre, d'una prova a una altra per trobar la solució.
2/3/2011	Li van realitzar un anàlisi de sang rutinari (anual) receptat pel metge de capçalera. Li diagnostiquen una anèmia microlítica ferropènica simptomàtica. L'ingressen d'urgència.	Ingrés hospitalari. Diagnòstic: càncer de colon.	Tres setmanes ingressat. Com que li controlen l'anèmia i veu que s'està per ell perd el mal humor i li disminueix l'angoixa. És un molt bon pacient.
10/3/2011	Operació de càncer de colon: sigmoidectomia per laparoscòpia.	Recuperació satisfactòria: Alta hospitalària el dia 17-3-2011.	Fa tot el que li demanen fins que li donen l'alta definitiva, aleshores es pensa que pot tornar a fer el mateix que abans i com que no pot es desespera i angoixa amb facilitat. No accepta que es fa gran i el que això li comporta.

10/3/2011	El metge li recomana que deixi de conduir, la família aconsegueix que li caduqui el carnet sense que ell se'l renovi.	Li prenen els claus del cotxe i se l'acompanya a tots els llocs que ha d'anar.	Negativament, aquest fet li costa molt d'acceptar-lo.
17/6/2011	Primers símptomes parkinsonians: Fortes tremolors i molt de cansament.	Visita al neuròleg: Diagnòstic de MC Parkinsonisme. Li administren el medicament "levodopa".	No vol prendre's les "pastilles roses".
20/10/2011	Comença a assistir a l'Associació del Parkinson de Reus, hi va dues vegades a la setmana.	Va a dos tallers setmanals.	Satisfactòria.
1/1/11/2011	Realització d'una neuroimatge.	Confirma el diagnòstic de la malaltia.	Ell encara demana quan es posarà bé. No acceptació o no comprensió de que té una malaltia degenerativa.
25/11/2011	Segona revisió al neuròleg. Hi va cada 6 mesos.	Revisió de l'estat del pacient sense canvis en la medicació.	Ell encara demana quan es posarà bé. No acceptació o no comprensió de que té una malaltia degenerativa.
25/4/2012	3r visita rutinària al neuròleg.	Revisió de l'estat del pacient sense canvis en la medicació.	No acceptació o no comprensió de que té una malaltia degenerativa.
28/6/2012	Desorientació a la nit i caiguda a casa.	El malalt no es va fer mal a part d'alguns cops.	Desorientat i confós respecte el que li havia passat.

7/9/2012	Restrenyiment.	Ingrés a urgències. Diagnòstic: disminució del trànsit intestinal degut a la malaltia del Parkinson.	L'amoïna molt el què li ha passat i demana algun medicament perquè no li pugui tornar a passar. Li donen uns sobrets de magnesi que l'ajuden a l'evacuació intestinal.
25/9/2012	4a visita rutinària al neuròleg.	Revisió de l'estat del pacient sense canvis en la medicació.	Demana al metge que li baixi la medicació i aquest intenta fer-li entendre que és impossible.
10/2012	Comencen els Tallers de l'Associació del Parkinson.	Va als dos primers.	Com que aquest any no són els mateixos tallers que el curs passat es nega a anar-hi dient que no lo serveixen de res. La psicòloga de l'Associació ha parlat amb ell sense aconseguir res.
10/2012	Ha començat a anar a les conferències per a la Gent Gran de la Universitat.	Són dues sessions setmanals.	De moment hi va sense posar objeccions.

9. Fonts.

Publicacions digitals

Bases moleculars i genètiques de la malaltia de Parkinson:

<http://www.analitica.com/va/medicinaysalud/opinion/4448791.asp>

Cèl·lules mare i medicina regenerativa:

http://www.pcb.ub.edu/homePCB/docs/pdf/activitats/Recerca%20en%20Directe/IDIBAPS/FIRA04_IDIBAPS.pdf

<http://www.unav.es/acienciacierta/stem/parkinson.html>

<http://www.unav.es/acienciacierta/stem/reprogram.html>

<http://www.unav.es/acienciacierta/extras/stemcells2.swf>

<http://www.unav.es/acienciacierta/extras/stemcells.swf>

<http://www.unav.es/acienciacierta/extras/stemcells3.swf>

<http://www.biodonostia.org/sarrera.php?P=TRParkinson>

http://www.cmrb.eu/es_news/view.php?ID=216

Clonació terapèutica contra el Parkinson:

<http://www.bioteecnologica.com/exito-de-la-clonacion-terapeutica-en-el-tratamiento-del-parkinson/http://www.bioteecnologica.com/exito-de-la-clonacion-terapeutica-en-el-tratamiento-del-parkinson/>

http://www.jano.es/jano/ctl_servlet? f=11&iditem=2075&idtabla=1

<http://www.elmundoal instante.com/contenido/titulares/la-clonacion-terapeutica-fue-utilizada-exitosamente-para-el-tratamiento-del-mal-de-parkinson-en-ratones/>

<http://www.unav.es/acienciacierta/stem/primatcloning.html>

<http://www.nature.com/nm/journal/v14/n4/abs/nm1732.html>

Dopamina:

<http://www.spainfitness.com/monograficos/articulo/dopamina.html>

<http://www.monografias.com/trabajos11/dopamin/dopamin.shtml>

<http://themedicalbiochemistrypage.org/es/aminoaciddervatives-sp.php>

<http://www.slideshare.net/Euler/dopamina-y-parkinson>

<http://www.rdnatural.es/plantas-y-nutrientes-para-el-organismo/diccionario-medico/noradrenalina/>

Legislació:

<http://www.elmundo.es/elmundosalud/2003/07/25/biociencia/1059128677.html>

Malaltia de Parkinson:

<http://www.slideshare.net/wwwadelawww/2adela-enfermedad-de-parkinson-1>

http://rseapv.webs.upv.es/anales/%5C01_02%5CA_Terapias_celulares.pdf

http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/2005/09/parkinson/que_es.html

https://www.obrasocialcajamadrid.es/Ficheros/CMA/ficheros/OSMayores_ParkinsonAs.PDF

<http://buscador.cajamadrid.es/doAction?action=query&origen=OBRASOCIAL>

http://www.bioscripts.net/col/Apuntes/Cultivos_Celulares/Parkinson_Resumen.pdf

http://www.infogerontologia.com/documents/patologias/parkinson/cuidarse_parkinson.pdf

<http://dlc.iec.cat/results.asp?txtEntrada=patog%E8nesis&operEntrada=0>

http://www.grupsagessa.com/index.php?option=com_content&view=article&id=169:associacio-de-parkinson-i-lhospital-de-sant-joan-de-reus-signen-un-conveni-de-colmlaboracio&catid=6:noticies&Itemid=91&colorstyle=blue

Malalties neurodegeneratives:

<http://www.lavanguardia.com/salud/20120613/54312107008/dos-gemelas-salvan-hermano-enfermedad-rara-seleccion-genetica.html>

<http://www.lavanguardia.com/ciencia/20120531/54302122012/nueva-esperanza-tratar-lesiones-medulares.html>

<http://www.biopro.de/magazin/wissenschaft/index.html?lang=en&artikelid=/artikel/08165/index.html>

<http://www.ve.terra.com/salud/interna/0,,OI4230927-EI5481,00.html>

<http://www.elnuevoherald.com/2012/02/24/1135614/estudio-descubre-proteina-causante.html>

<http://www.elpuntavui.cat/noticia/article/2-societat/5-societat/548219-una-molecula-frena-les-plagues-de-lalzheimer.html>

<http://www.324.cat/noticia/1934432/ciencia/Un-estudi-experimental-aconsegueix-parar-la-progressio-del-Parkinson-en-un-tipus-de-teixit>

http://sid.usal.es/idocs/F8/8.2.1.2-139/148/17_40_dossier.pdf

Substància negra:

<http://escuela.med.puc.cl/paginas/Departamentos/Anatomia/Cursoenlinea/down/nucleos.pdf>

Tipologia de les cèl·lules mare:

http://oliba.uoc.edu/adn/index.php?option=com_content&view=article&id=84&Itemid=238&lang=ca

http://oliba.uoc.edu/adn/index.php?option=com_content&view=article&id=152%3Acelulas-madre&catid=56%3Avideos&Itemid=82&lang=ca

http://oliba.uoc.edu/adn/index.php?option=com_content&view=article&id=153%3Acelulas-madre-y-diferenciacion&catid=56%3Avideos&Itemid=82&lang=ca

[http://phobos.xtec.cat/cdec/images/stories/Biologiaencontext/Fil conductor Tema %202 %20i activitats \(html\)/24 desenvolupament embrionari i cl·lules mare.html](http://phobos.xtec.cat/cdec/images/stories/Biologiaencontext/Fil conductor Tema %202 %20i activitats (html)/24 desenvolupament embrionari i cl·lules mare.html)

http://www.acdiabetis.org/d_avui/diabavui08.php

Bibliografia

ANÒNIM: *Mi vida con la enfermedad de Parkinson* Madrid, 2005. Ed. Just in Time S.L.

ASSOCIACIÓ DEL PARKINSON: *Conocer la Enfermedad de Parkinson*. Madrid, 2011. Ed NOVARTIS.

M.G. BRAILLON: *El sistema nervioso central*. Ed. Athlambra

JOSEP CUELLO I ANTONI DOMINGUEZ: *Bioma Ciències naturals 3r BUP*. Ed. Barcanova.

JUSTO GARCIA DE YÉBENES: *Bases genéticas de la enfermedad de Parkinson*. Hospital Ramon y Cajal de Madrid.

NÚRIA GELONCH I M.MARCÈ SERRA: *Biología Humana*. Ed. Castellnou.

ALEXANDRE GIRONELL, ORIOL DE FÀBREGAS, MIQUEL AGUILAR, RAMIRO ÁLVAREZ, ÀNGELS BAYÉS, MATILDE CALOPA, MARIA JOSÉ MARTÍ I CARLES OLIVERAS: *Guia Oficial de Diagnòstic i Tractament de la malaltia de Parkinson de la Societat Catalana de Neurologia*. A societat catalana de neurologia. *A Societat Catalana de Neurologia*. Núm 05.

ANTONIO JIMENO I LUIS UGEDO: *Biología 1 batxillerat*. Barcelona, 2008. Ed. Santillana.

BENJAMIN LEWIN: *Genes*. Barcelona 1996. Ed. Reverté, S.A.

HEBERT LUIS HERNÁNDEZ- MONTIEL: *Aspectos moleculares y prospectos de terapias en la enfermedad de Parkinson*. *A medigraphic Arteisa en linea*.

MICHELI-SCORTICATI: *Convivir con la Enfermedad de Parkinson*. Madrid, 2004. Ed. Panamericana.

M. DOLORS MOLTÓ I LLUÍS PASCUAL: *Però, què és això de la genètica?* València, 1999. Ed. Educació. Materials 32.

J. MULAS SÁNCHEZ I ALTRES: *Ciències Naturals BUP3*. Ed. Grup promotor Santillana

EVELIN PEARCE: *Manual de anatomia y fisiologia*. Barcelona 1964. Ed Académica.

JOHANNES W. ROHEN I CHIHIRO YOKOCHI: *Atlas fotográfico de Anatomía humana* Volum I. Barcelona, 1986. Ed. DOYMA.

WALTHER BIRKMAYER I WALTER DANIELCZYK: *La enfermedad de Parkinson*. Madrid, 1997. Ed. Herder.

