

UTILITAT DE LA PROVA PASAT PER A L'AVALUACIÓ DE LES ALTERACIONS COGNITIVES EN PACIENTS D'ESCLEROSI MÚLTIPLE



Presentada per Cristina Forn Frias

Dirigida per Dr. César Avila Rivera

Als meus pares i
germans

AGRAÏMENTS

Vull donar el meu agraïment més sincer a tothom qui m'ha ajudat i ha estat amb mi durant l'elaboració d'aquesta Tesis:

En primer lloc vull dirigir-me especialment al meu director de tesi, el Dr. César Ávila, per haver-me acollit en el seu grup de recerca, i fonamentalment per haver-me dedicat el seu temps i paciència durant tots aquests anys. Els seus suggeriments han consolidat els resultats d'aquesta tesi.

A la Dra. M^a Antonia Parcet, perquè em va introduir al món de la neuropsicologia clínica, una de les feines de les que més gaudisc i que considere indissociable del món de la investigació.

Al Dr. Carlos González-Aragón i a la Dra. Marta Miquel, per haver-me donat suport des del primer moment. Segurament sense el seu suport personal i econòmic aquest treball no s'hauria realitzat ni n'hauria gaudit tant.

Al Dr. Peter Arnett, que em va acollir durant un estiu al seu laboratori i sobretot pels seus coneixements i aportacions en la malaltia objecte d'estudi. Ha sigut i continua sent un gran plaer del qual espere gaudir durant molts més anys.

Les experiències viscudes al llarg de la tesi doctoral he tingut la sort de poder compartir-les amb altres persones que s'han trobat o encara es troben en el mateix procés. A Alfonso (a qui ja li queda ben poquet), a Vanesa, a Ana i a Noelia, a tots els desitge molta sort i espere que gaudisquen tant del procés com ho he fet jo.

A Rosella, Carina i M^a José, els agraïsc les seues converses i la seua comprensió en certs moments difícils que han hagut de patir en primera persona, però sobretot la seua amistat que espere compartir per molts anys.

Als neuròlegs Joaquín Escudero i Antonio Belenguer els agraïsc la seua amabilitat i col·laboració en la selecció de pacients.

A tots els companys de l'Associació d'Esclerosi Múltiple de Castelló, a Paloma i a Claudia per les hores de feina i dinars compartits. De forma especial em vull dirigir a M^a José Fabregat, que des del primer moment em va acollir calorosament i que va determinar l'elecció del tema d'aquesta tesi doctoral.

Agraïments molt especials a tots els pacients que han col·laborat, protagonistes centrals de tot l'esforç realitzat.

També als voluntaris, alguns d'ells amics, que han aguantat estoicament les llargues avaluacions neuropsicològiques. A tots, moltes gràcies.

Als meus company de l'Hospital La Plana, Cristina, Emili, Josexu, Maite i Loli pels seus consells en l'àmbit personal i professional i per haver sigut uns companys excepcionals durant tots aquest anys de formació.

A tu, Carles, et dedique totes aquestes paraules que mai faran justícia a tot el que et vull expressar. En l'àmbit laboral he tingut la gran sort de poder compartir les meues inquietud amb una persona a la qual considere un gran científic, amb les idees clares i amb un sentit de la responsabilitat i un amor per la feina desbordant. Ets el gran responsable del camí professional que he triat i que m'has ensenyat a estimar amb els teus savis consells i la teua generositat. En l'àmbit personal he compartit els últims anys amb una persona excepcional en moltes facetes, però sobretot amb una bondat i tendresa sense límits. Per tot això i molt més, gràcies.

1. JUSTIFICACIÓ	7
------------------------------	---

2. INTRODUCCIÓ TEÒRICA

2.1. Definició, descripció i diagnòstic de l'esclerosi múltiple (EM)	
2.1.1. Característiques clíniques de l'EM	11
2.1.2. Diagnòstic de l'EM	13
2.2. Neuropsicologia de l'EM	
2.2.1. Tècniques de neuroimatge i EM: breu introducció ...	20
2.2.2. Dèficits cognitius	24
2.2.3. Avaluació dels dèficits cognitius en l'EM	34
2.2.4. Relació entre els dèficits cognitius i alteracions estructurals.....	39
2.2.5. Alteracions emocionals.....	45
2.3. La memòria de treball	
2.3.1. Definició i descripció del model teòric de memòria de treball.....	49
2.3.2. Neuroimatge funcional de la memòria de treball	53
2.4. Neuroimatge funcional en l'EM	
2.4.1. Estudis funcionals durant la realització de tasques sensitives i motores	59

2.4.2. Estudis funcionals durant la realització de tasques cognitives.....	67
--	----

3.-MARC EXPERIMENTAL

3.1. Plantejament experimental.....	83
3.2. Objectius.....	89
3.3. ESTUDI 1: <i>Cortical reorganization during PASAT task in MS patients with preserved working memory function</i>	91
3.4. ESTUDI 2: <i>Compensatory activations in patients with multiple sclerosis during preserved performance on the auditory n-back tasks</i>	111
3.5. ESTUDI 3: <i>A comparison of brain activation patterns during covert and overt PASAT tasks</i>	127
3.6. ESTUDI 4: <i>Information processing speed is the primary deficit underlying the poorer performance of MS patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT</i>	143
4. DISCUSSIÓ	163
5. CONCLUSIONS	179
6. ANNEXOS	
6.1. Acrònims.....	181
6.2. Referències bibliogràfiques.....	183

En els últims anys, l'avaluació dels dèficits cognitius dels pacients amb esclerosi múltiple (EM) s'ha convertit en un tema central d'interès clínic i d'investigació. En els estudis neuropsicològics s'ha observat que entre un 40% i un 65% dels pacients amb EM avaluats presenten algun tipus d'alteració cognitiva (Bobholz i Rao, 2003). D'altra banda, i encara que es pensava que els dèficits cognitius apareixien en fases avançades de la malaltia, el que s'ha observat en estudis més recents és que aquests dèficits cognitius poden aparèixer en pacients amb síndrome clínica aïllada (Achiron i Barak, 2003). A més, també s'ha observat que les alteracions cognitives podrien ser un marcador de l'evolució de la malaltia, ja que nombrosos estudis han observat correlacions significatives entre les lesions observades en ressonància magnètica (RM) i els dèficits cognitius, (Sartori i Edan, 2006). Finalment, també s'ha comprovat que aquestes alteracions provoquen una gran interferència en les activitats de la vida diària, i afecten per tant la qualitat de vida dels pacients (Cutajar i col·l., 2000). Tenint en compte tots aquest factors, és essencial considerar l'avaluació cognitiva com un aspecte molt rellevant dins de l'atenció global que requereixen els pacients amb EM. Però, una avaluació cognitiva llarga requereix molts esforços i temps, i provoca també la fatiga i el refús de molts pacients, a part d'un elevat cos econòmic. Aquests problemes han desencadenat una sèrie d'estudis amb l'objectiu primordial de desenvolupar tests o bateries neuropsicològiques breus i sensibles al deteriorament cognitiu d'aquesta malaltia (Sartori i Edan, 2006).

Una del les proves més utilitzades per a l'avaluació cognitiva d'aquests pacients és el *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT). L'elecció de la prova PASAT com a tema d'aquest treball va ser deguda principalment a dos motius. El primer és l'interès emergent que durant els últims anys ha suscitat aquesta tasca cognitiva, fent

que siga una de les més utilitzades per a valorar els dèficits cognitius en l'EM, tant en l'àmbit clínic com en el de la investigació. Això fa que, ja siga com a prova única en la bateria de tipus neurològic Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC; Cutter i col·l., 1999) o formant part de bateries més extenses (Rao i col·l., 1990; Benedict 2002), el PASAT s'utilitze de forma quasi sistemàtica per a la valoració cognitiva d'aquests pacients. En segon lloc, el PASAT no és una prova exempta de problemes. D'una banda, la seua realització resulta feixuga, no només per als pacients sinó també per a la resta de la població. En segon lloc, la correcta realització d'aquesta tasca implica l'activitat coordinada d'una sèrie de funcions cognitives, entre les quals probablement es troben la velocitat del processament de la informació, la memòria de treball, les funcions atencionals i l'habilitat mental matemàtica (Tombouhgt i col·l., 2006). En aquests sentit, i encara que actualment es coneixen les bases anatòmiques implicades en l'execució de la prova, en un principi el PASAT no es pot considerar una prova neuropsicològica *per se* (encara que al llarg d'aquest treball es tracte com a tal), atès que s'utilitzava per a la valoració d'alteracions cognitives difuses i no es coneixia un correlat anatòmic concret. Tot plegat fa que, sobretot en l'àmbit clínic, el baix rendiment d'un pacient en la prova PASAT pugui ser degut a múltiples factors i no aporta informació precisa sobre quina funció cognitiva és la que es troba realment alterada. Amb l'execució dels diferents treballs presentats, es pretén fonamentalment millorar la comprensió d'aquesta prova, tan freqüentment utilitzada en l'àmbit de neuropsicologia clínic de l'EM, i valorar la seua utilitat com a prova única per al monitoratge dels dèficits cognitius d'aquests pacients.

Tenint en compte aquests precedents, va sorgir l'interès de desenvolupar una sèrie d'experiments utilitzant dues eines ben diferents però alhora molt relacionades i que tant de forma conjunta

com separada aporten informació rellevant en camp de l'estudi dels déficits cognitius de l'EM: les proves neuropsicològiques i la ressonància magnètica funcional (RMf). Les proves neuropsicològiques han sigut fonamentals per a la realització de tots i cadascun dels treballs desenvolupats. En aquest sentit, aquestes proves, són l'única manera estandarditzada i normativitzada d'avaluar el funcionament cognitiu. Sense una prova neuropsicològica no hi ha forma de saber quina funció estem mesurant ni de poder-la comparar amb un grup normatiu per tal d'establir conclusions satisfactòries.

A més, en aquests treballs, s'ha tingut la possibilitat de poder combinar l'ús de l'avaluació neuropsicològica més clàssica amb una tècnica de neuroimatge, la RMf. Considerem que les tècniques de neuroimatge funcional són el complement idoni per als estudis sobre el rendiment cognitiu, ja que ens informen de la natura (i possibles alteracions) dels processos així com de la seua localització anatòmica. D'alguna manera, si les proves neuropsicològiques ens informen del «què» i el «quant», les tècniques de neuroimatge ens ajuden a entendre el «com» i l'«on» dels processos cognitius. En aquest sentit, la RMf està aportant noves dades sobre les bases anatòmiques de moltes de les proves que en la pràctica clínica s'utilitzen, a més de donar suport a la comprensió de l'evolució de certs símptomes i signes sensitius, motors i cognitius en els pacients amb EM.

En referència als estudis funcionals presentats en aquest treball s'ha d'afegir un breu comentari. Durant la generació dels objectius i el desenvolupament dels dos primers estudis realitzats, els quals van començar a plantejar-se en l'any 2002, van començar a sorgir diferents treballs amb objectius similars, presentats en l'apartat introductori. Però, aquest treballs presenten certes característiques metodològiques (comentades també en l'apartat introductori i el plantejament experimental) que redueixen la seua validesa i l'interès

dels seus resultats i que van intentar ser evitades en els nostres estudis. A més a més, la publicació de diferents treballs de neuroimatge funcional amb la tasca PASAT i amb la utilització de diferents metodologies, va impulsar un objectiu afegit, com ara l'estudi de diferents execucions de resposta de la prova PASAT dins l'escàner.

Finalment, ens agradaria especificar el format elegit per a presentar els treballs realitzats durant el procés d'aprenentatge com a estudianta de doctorat. Encara que l'objectiu final de tot estudiant de doctorat és obtenir el grau de doctor, no s'han de perdre de vista els principals objectius i habilitats que s'han d'adquirir al llarg dels anys com a estudianta que està elaborant la tesi, entre els quals es troben la generació d'hipòtesis de treball, la planificació del treball experimental, la recollida i posterior anàlisi de les dades, i l'elaboració dels articles corresponents. Encara que creiem que l'aprenentatge d'aquest «ofici» no acaba una vegada llegida la tesi, l'oportunitat de poder desenvolupar cadascuna d'aquestes parts del treball d'investigació juntament amb el director de tesi, ha sigut una experiència enriquidora, i ha fet que tots els treballs presentats hagen seguit de manera exhaustiva el camí descrit anteriorment. Alguns han desembocat en publicacions d'àmbit internacional, i d'altres es troben en procés de publicació. Desitge que d'aquesta forma la lectura de la tesi doctoral aconseguisca, d'una forma amena, el que tota persona que es dedica a aquesta feina desitja, que és la divulgació dels coneixements adquirits.

2.1 DEFINICIÓ, DESCRIPCIÓ I DIAGNÓSTIC DE L'ESCLEROSI MÚLTIPLE

2.1.1 Característiques clíniques de l'esclerosi múltiple

L'esclerosi múltiple (EM) és una de les malalties inflamatòries més comunes del sistema nerviós central (SNC). Embolcallant i protegint les fibres nervioses hi ha un material compost per proteïnes i greixos denominat mielina, que facilita la conducció de l'impuls nerviós entre les neurones. En l'EM, es produeix una desmielinització de les fibres nervioses en múltiples àrees del SNC donant lloc a lesions o plaques (esclerosis), que dificulten o interrompen la conducció de l'impuls. La forma d'aparició i expressió de la malaltia pot ser molt variada, ja que la simptomatologia dependrà de la localització d'aquestes plaques. Entre els signes i símptomes motors més característics que presenten els malalts destaquen les alteracions visuals, la fatiga, els dolors, problemes d'equilibri i força, el formigueig, la pèrdua de sensibilitat, els problemes de regulació tèrmica, les alteracions urinàries, les disfuncions sexuals, etc. Aquestes alteracions van ser el centre d'interès inicial en l'estudi i tractament de l'EM, però més recentment, ha sorgit un interès per a les conseqüències cognitives, els canvis conductuals i els problemes emocionals que aquesta malaltia causa.

Pel que fa al desenvolupament de l'EM, aquest no es pot pronosticar. Algunes persones es veuen mínimament afectades, i en altres la malaltia avança ràpidament cap a la incapacitat total, encara que la majoria d'afectats se situen entre els dos extrems. Així

doncs, si bé cada persona experimenta una combinació diferent de símptomes, hi ha diverses modalitats definides en el curs de l'EM:

- Remitent-recurrent (RR): la malaltia evoluciona amb símptomes i signes d'instauració aguda o subaguda que milloren totalment o parcialment, aquesta forma de presentació és el que es denomina en la pràctica clínica com un «brot».

-Primàriament-progressiva (PP): la seua evolució és progressiva des del seu inici.

-Secundàriament-progressiva (SP): la malaltia s'inicia com una forma remitent-recurrent i evoluciona a progressiva en un moment determinat.

-Benigna: es considera una subcategoria de l'esclerosi múltiple amb brots i remissions, després d'ocorregut un o dos brots amb una restitució completa de la funcionalitat. Aquesta forma d'EM no mostra empitjorament amb el temps i no s'observa cap grau important d'incapacitat .

Aquesta categorització de la malaltia amb la temporalitat i aparició dels signes i símptomes ajuda a l'agrupació per al seu reconeixement dins de l'àmbit clínic i investigador.

La seua etiologia és, ara per ara, desconeguda, encara que hi ha múltiples hipòtesis. Sembla ser que el factor hereditari ocupa un cert paper, ja que al voltant del 5% dels individus amb esclerosi múltiple tenen un germà o germana amb la mateixa afecció i el 15% tenen algun familiar que la pateix. Els factors ambientals també són importants, ja que l'EM es manifesta en 1 de cada 2.000 individus que passen la primera dècada de la seua vida en climes temperats,

però només en 1 de cada 10.000 dels nascuts en els tròpics. D'altra banda, la malaltia gairebé mai es dona en persones que han passat els primers anys de la seua vida prop de l'equador. Així doncs, sembla tenir més importància el clima en el qual l'individu ha viscut els seus primers 10 anys, i no en els que passa els anys posteriors (Kurtzke, 2005).

2.1.2 Diagnòstic de l'EM

La *regla* actual bàsica per a diagnosticar l'EM requereix que es reunisquen les dues condicions següents:

1. Que hi haja proves objectives (tècniques de neuroimatge o neurofisiològiques) d'almenys dues àrees de pèrdua de mielina, o lesions desmielinitzants, separades en el temps i en l'espai. Això significa que les lesions s'han presentat en diferents llocs i diferents ocasions dins del cervell, la medul·la espinal, o el nervi òptic.
2. Que s'hagen descartat objectivament la resta de malalties que poden causar símptomes neurològics similars (diagnòstic diferencial).

En la pràctica clínica s'utilitzen fonamentalment dos criteris diagnòstics, uns són els de Poser, (1983 vegeu la taula 1) i els altres són els criteris de Ian McDonald i col·l., (2001) que durant els últims anys han estudiat la forma de diagnosticar la malaltia de forma ràpida i precisa. En els criteris de McDonald més actuals revisats en l'any 2005 (McDonald i col·l., 2005 vegeu la taula 2) s'han inclòs

noves dades que ajuden a accelerar el diagnòstic de l'EM sense comprometre la seua precisió.

Els criteris de Poser i col·l., (1983), estableixen en tres nivells de certesa el diagnòstic de l'EM: definida, probable i possible i es basen en les troballes de la clínica, la presència de bandes oligoclonals (BOC), o un augment de immunoglobulines (IgG) en el líquid cefaloraquidi, a més dels resultats dels potencials evocats multi-modals i, en menor mesura, en les troballes de la neuroimatge. Els criteris de Poser requereixen la presència d'un segon brot en una localització topogràfica diferent del primer per a poder establir el diagnòstic amb certesa, i aleshores es defineix, una EM clínicament definida.

Taula 1: Criteris diagnòstics de Poser i col·l (1983)

	Nombre de brots	Nombre de lesions	Lesions paraclíniques	LCR+ (BOC/IgG)
EMCD A1	2	2		
EMCD A2	2	1 i	1	
EMDAL B1	1	1 o	1	+
EMDAL B2	1	2		+
EMDAL B3	1	1 i	1	+
EMCP C1	2	1		
EMCP C2	1	2		
EMCP C3	1	1 i	1	
EMPAL D1	2			+

BOC: bandes oligoclonals; LCR: líquid cefaloraquidi; EMCD: esclerosi múltiple clínicament definida; EMCP: esclerosi múltiple probable; EMDAL: esclerosi múltiple definida sustentada per tècniques de laboratori; EMPAL: esclerosi múltiple probable sustentada per tècniques de laboratori.

La importància i la facilitat d'accés que ha adquirit la ressonància magnètica (RM) en els últims 20 anys en el diagnòstic de la malaltia ha obligat a actualitzar els criteris diagnòstics. Com s'ha introduït anteriorment, actualment són molt utilitzats els criteris de McDonald, que es van elaborar conjuntament sota la supervisió de la *National Multiple Sclerosis Society* d'Estats Units i la Federació Internacional de Societats d'EM, i que no es deuen veure com una ruptura dels criteris de Poser, sinó com una actualització complementària d'aquests. Els criteris proposats per McDonald, donen gran importància a les troballes de RM, i admeten la possibilitat d'establir el diagnòstic d'EM clínicament definida en pacients amb un únic episodi clínic aïllat, quan es demostra per RM la presència de lesions desmielinitzants en el SNC disseminades espacialment i temporalment (lesió en el nivell del nervi òptic, del còrtex cerebral o de la medulla espinal). Els criteris de McDonald permeten, per tant, obtenir el diagnòstic de la malaltia en fases primerenques, incloent-hi les presentacions de l'EM mono simptomàtiques (síndrome clínica aïllada).

Taula 2: Criteris diagnòstics de McDonald i col·l., 2005

Passos per a realitzar el diagnòstic d'EM	
Presentació clínica	Dades addicionals necessàries
2 o més brots (recaigudes) 2 o més lesions clíniques objectives	Cap; l'evidència clínica és suficient (l'evidència addicional és desitjable però pot ser consistent amb EM)
2 o més brots 1 lesió clínica objectiva	Disseminació en espai, demostrada per: RM o LCR positiu i 2 o més lesions en la RM consistent amb EM o un futur atac clínic que comprometa un lloc diferent
1 brot 2 o més lesions clíniques objectives	Disseminació en temps demostrada per: RM o un segon atac clínic
1 brot 1 lesió clínica objectiva (presentació monosimptomàtica)	Disseminació en espai, demostrada per: RM o LCR positiu i 2 o més lesions en la RM compatibles amb EM <i>i</i> o LCR positiu i 2 o més lesions en la RM compatibles amb EM o un segon atac clínic
Insidiosa progressió neurològica suggestiva d'EM (EM progressiva primària)	LCR positiu <i>i</i> disseminació en espai demostrada per: evidència en la RM de 9 o més lesions cerebrals en T2 2 ó més lesions en medul·la espinal 4-8 lesions cerebrals i 1 lesió de medul·la espinal PE positius amb 4-8 lesions en la RM PE positius amb <4 lesions cerebrals més 1 lesió de la medul·la espinal <i>i</i> disseminació en temps demostrada per: RM o progressió continuada per 1 any
RM: ressonància magnètica; LCR: líquid cefaloraquidi; PE: potencials evocats	

2.2. NEUROPSICOLOGIA DE L'EM

Els estudis neuropsicològics de l'EM es caracteritzen per la seua heterogeneïtat metodològica. Tal com s'ha introduït en l'apartat de la descripció clínica de la malaltia, existeixen diferents tipus d'EM

amb diferents manifestacions clíniques. En aquest sentit, i encara que es descriuen diferències en quant a alteracions cognitives i fenotips de l'EM (Huijbrets i col·l., 2006), són molts els treballs de tipus neuropsicològic que no tenen en compte aquesta variable. D'altra banda, es lògic pensar que els dèficits cognitius es manifesten de forma diferent en relació als anys d'evolució de la malaltia, esperant una correlació lineal descendent. En aquest sentit, també són pocs els treballs en els quals s'estudia aquesta possible evolució de la malaltia, a causa de l'esforç que suposa la realització d'un estudi longitudinal. En relació a aquesta variable, alguns autors han trobat un empitjorament cognitiu depenent dels anys d'evolució de la malaltia (Feinstein i col·l., 1992 b; Zivadinov i col·l., 2001), mentre que altres no observen una progressió de les alteracions cognitives (Mariani et al, 1991; Sperling i col·l., 2001). D'altra banda, no existeix un consens general sobre com s'ha de definir o diagnosticar el deteriorament cognitiu en l'EM. Moltes de les qüestions discutides sobre aquesta qüestió deriven del fet que no hi ha eines neuropsicològiques específiques per a mesurar el deteriorament cognitiu en aquests pacients (vegeu l'apartat 2.2.3 d'aquest capítol). S'hi ha de afegir també el fet que hi ha altres factors que influeixen en el rendiment cognitiu dels pacients amb EM i que en molts treballs es deixen de banda, com són els problemes físics, les alteracions emocionals, la fatiga, o altres factors de caire més cognitiu, com l'alentiment del processament de la informació, que pot interferir en el rendiment d'altres funcions cognitives i comportar una interpretació errònia dels resultats neuropsicològics. Una altra variable problemàtica és l'efecte retest (o l'efecte de pràctica) que es pot donar en la valoració longitudinal d'aquests pacients (Jonsson i col·l., 2006). Totes aquestes variables, juntament amb el fet que la valoració neuropsicològica sistemàtica

es realitza en pocs centres d'atenció sanitària, fa que els estudis realitzats fins al moment siguen poc consistents i poc generalitzables.

Igual com es fa amb els dèficits motors i sensitius característics de la malaltia que s'avaluen de forma generalitzada amb l'escala de Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS), la prova PASAT, objecte d'estudi d'aquests treballs, s'utilitza com a prova de cribatge per a detectar possibles dèficits cognitius en els pacients amb EM. Encara que sí que és una prova ràpida d'executar, i el rendiment cognitiu en els pacients amb EM és més baix que els dels subjectes sans (vegeu l'apartat 2.2.3) la seua validesa en la valoració d'aquest malats, i el criteri per a elegir aquesta tasca en compte d'una altra va ser el fet que el PASAT tenia dades normatives validades (Sepulcre i col·l., 2006). La falta de correlació entre les alteracions cognitives i les puntuacions observades en l'escala EDSS indiquen que l'evolució cognitiva és independent dels dèficits motors i sensitius (Sartori i Edan, 2006). Per tant, resulta necessària la valoració cognitiva d'aquests pacients de forma sistemàtica i generalitzada per a obtenir una visió general del deteriorament i progressió de la malaltia. A més, i de forma independent a les alteracions físiques característiques de l'EM, el deteriorament cognitiu representa un marcador general d'evolució de la malaltia, que podria ser tan vàlid com l'EDSS, amb una significant correlació amb variables de neuroimatge, especialment en els pacients que presenten una síndrome clínica aïllada (Sartori i Edan, 2006). Queda clar, doncs, que la valoració cognitiva en l'EM resulta necessària per a conèixer l'estat de deteriorament global del pacient. Per tant, el coneixement i l'estudi d'eines diagnòstiques vàlides i fiables al perfil característic d'aquests pacients resulta de

vital importància, fonamentalment si aquestes eines són útils per al diagnòstic precoç d'aquests dèficits.

Tal com s'amplia en el punt dels dèficits cognitius de l'EM (2.2.2) d'aquest apartat, el perfil neuropsicològic d'aquests pacients es caracteritza per una alteració frontosubcortical. Això és bastant normal, tenint en compte que les lesions a l'inici de la malaltia més característiques són les situades en la substància blanca periventricular (localització propera als ventricles laterals). Aquests tipus de lesions provoquen una desconexió primerenca de les vies corticosubcorticals. D'altra banda, i tal com s'especifica posteriorment, les lesions en substància blanca són més predominants en les zones anteriors (frontoparietals) (Sperling i col·l., 2001; Lazeron i col·l., 2005). Això no és del tot estrany, ja que aquestes zones són més sensibles a l'alteració de la substància blanca en diferents malalties del SNC i també més sensibles a alteracions de la mielina en l'edat adulta. Sembla ser, doncs, que els axons anteriors són qualitativament diferents i la substància blanca que els recobreix molt més sensible a qualsevol alteració patològica (Brickman i col·l., 2006).

En els apartats que es presenten a continuació es descriuran les diferents alteracions neuropsicològiques evidenciades en estudis conductuals i de neuroimatge, així com la relació observada mitjançant aquestes eines.

2.2.1 Tècniques de neuroimatge i esclerosi múltiple: breu introducció

La RM convencional en T1 i en T2 són les tècniques de neuroimatge que s'han utilitzat tradicionalment tant per a sustentar el diagnòstic de l'EM, com per a observar la seua evolució. Posteriorment han aparegut altres tècniques encarregades de completar la informació d'aquestes eines de valoració més convencionals. La transferència per magnetització (TM) i el tensor de difusió (TD) aporten informació quantitativa addicional sobre els canvis estructurals i de desorganització tissular que tenen algunes de les lesions macroscòpiques de la malaltia, així com també aporten informació sobre el teixit de substància blanca i substància gris aparentment normal. D'altra banda, l'espectroscòpia, pot afegir informació bioquímica sobre dos dels majors aspectes neuropatològics de l'EM, el procés actiu d'inflamació/desmielinització i del dany axonal.

A continuació es descriuran breument totes aquestes tècniques de neuroimatge utilitzades tant per al diagnòstic com per a la comprensió de l'evolució de l'EM.

En les tècniques de RM T1 i T2 les imatges es visualitzen de forma diferent. En la primera (RM T1) les lesions d'esclerosi es visualitzen com imatges hipointenses («forats negres»), mentre que en la T2 les plaques s'observen com a lesions hiperintenses. En la RM T1 se sol usar un marcador de Gadolini (Gd), ja que aquest es mostra sensible a la captació d'inflamació (lesions actives).

D'altra banda, la TM és un mètode utilitzat per a observar la quantitat de protons d'aigua lligats a macromolècules, i proporciona un indicador de la quantitat d'estructura tissular. Un índex elevat de magnetització implica una estructura densa, i és la que s'aprecia en la substància blanca normal. Per tant, les lesions en l'EM aporten un ampli rang d'índex de MT en comparació amb la substància blanca normal, que varien des de reduccions lleugeres en la substància blanca a les més marcades. Les imatges mitjançant TM presenten certs avantatges sobre al RM convencional, ja que proporcionen una major especificitat, permeten avaluar la càrrega lesional «invisible» de la substància blanca aparentment normal i pot aportar un histograma de l'encèfal en la seua totalitat, així com nombrosos paràmetres influïts per la càrrega lesional, tant macroscòpica com microscòpica. Una altra aportació d'aquesta tècnica al diagnòstic de l'EM és que, en un estudi desenvolupat per Filippi i col·l. (1999) es van observar diferents histogrames depenent dels diferents fenotips de la malaltia; a més, els histogrames dels pacients que presentaven una EM benigna eren semblants als dels participants control.

La imatge per TD és una de les tècniques més recents utilitzades per a valorar el dany cerebral de l'EM i permet avaluar l'anisotropia de la difusió de l'aigua en la substància blanca. Les molècules d'aigua presenten un moviment aleatori natural, degut a l'energia tèrmica que posseeixen. En la substància blanca la difusió es dona fàcilment al llarg dels tractes d'axons, i presenten així una major anisotropia (direcció preferencial). A l'aigua lliure, la difusió es dona en totes direccions, és isotròpica. En general, els pacients amb EM presenten un increment de la quantitat de la difusió de l'aigua (coeficient de difusió aparent) en les àrees lesionades respecte a la

substància blanca aparentment normal, i una reducció de la direcció anisotròpica en les regions lesionades, als voltants de les àrees lesionades, així com també en les parts remotes de la substància blanca aparentment normal. Aquests canvis poden ser deguts bé al reemplaçament de les fibres axonals per cel·lules (gials) o, d'altra banda, als derivats del dany de les estructures cel·lulars que garanteixen l'alineació i morfologia neuronal (Goldberg-Zimrign i col·l., 2005).

Finalment, l'espectroscòpia de RM per protons estudia altres metabòlits diferents a l'aigua que contenen protons mòbils. En el cervell, els principals metabòlits observats mitjançant espectroscòpia són el N-Acetil Aspartat (NAA), elements amb contingut de colina (Co), creatina (Cr)/fosfocreatina i lactat. Un baix nivell de NAA/Cr suggereix la presència de lesions axonals (axonopatia), mentre que les lesions agudes es caracteritzen per presentar alts nivells de Co (Filippi, 1999). Però la funció diagnòstica de l'espectroscòpia es veu molt limitada per la seua duració i per les dificultats de quantificació i la baixa especificitat de moltes de les alteracions detectades (Miller, 2000).

Utilitzant totes les tècniques de neuroimatge descrites anteriorment, s'han quantificat diversos aspectes del dany estructural produït per l'EM i s'ha trobat que tots correlacionen en major o menor mesura amb el grau d'incapacitat física (i cognitiva, vegeu l'apartat 2.2.4). En aquest sentit, per exemple, s'ha observat que, en pacients que presenten una síndrome clínica aïllada, la quantitat de dany cerebral mesurat en RM T2 és un bon predictor del curs de la malaltia. Però, d'altra banda, aquesta variable correlaciona modestament amb la discapacitat dels pacients amb

EM i explica només del 2% al 5% del total de la variància de la discapacitat (Comi i col·l., 2000). En canvi, la RM T1 sembla mostrar un grau major d'especificitat respecte a la T2, atès que les lesions hipointenses poden reflectir un dany cerebral molt més accentuat secundari a dany axonal (Comi i col·l., 2000).

Com ja hem introduït anteriorment, un dels avantatges que presenta la TM respecte al RM convencional és la possibilitat d'observar alteracions en la substància blanca aparentment normal. Aquest fet també s'ha pogut observar amb la RM espectroscòpica. De fet, s'han trobat baixos nivells de NAA/Cr en substància blanca d'aparença normal que posteriorment han donat lloc a plaques d'esclerosi. A més, aquestes troballes han correlacionat de forma positiva amb les troballes observades amb TM en les lesions microscòpiques en la substància blanca d'aparença normal emfatitzant la importància d'aquestes lesions per a determinar la incapacitat física dels pacients (Comi i col·l., 2000). També els valors observats mitjançant TD en substància blanca d'aparença normal correlacionen significativament amb diferents variables físiques i cognitives característiques dels pacients amb EM. A més d'alteracions en la substància blanca, aparentment normal, són importants també les lesions microscòpiques en substància grisa. Les tècniques més noves com la TM, TD i espectroscòpia, també s'han mostrat sensibles al dany observat en substància grisa (axonopatia) en els pacients amb EM, i aquestes troballes correlacionen positivament amb la clínica del pacients (Filippi i Rocca, 2005).

Sembla ser, doncs, que l'ús combinat d'aquestes tècniques de neuroimatge ajuda a la comprensió i monitoratge de l'estudi en viu

de la neuropatologia de l'EM. D'altra banda, els signes i símptomes clínics que presenten els pacients s'expliquen millor amb la utilització combinada de totes aquestes tècniques i són importants tant les lesions amb substància blanca i grisa visibles com les troballes anormals en les zones sense alteracions aparents.

2.2.2 Dèficits cognitius

La primera descripció clínica i anatòmica de l'EM s'atribueix a Jean Martin Charcot (Compston, 1999). Ja en aquesta primera descripció clínica sobre la malaltia, Charcot va observar que certs pacients podien presentar alteracions cognitives i es referia a aquestes de la següent manera «...un marcat debilitament de la memòria, un alentiment en la formació de conceptes i un afebliment de les facultats emocionals» (Charcot, 1877). Però ha sigut durant els últims 20 anys quan s'ha produït un gran avanç referent al coneixement de les alteracions neuropsicològiques en l'EM, ja que anteriorment havia predominat l'estudi dels símptomes físics, potser degut al fet que són molt més evidents.

En l'actualitat, són nombrosos els treballs que descriuen dèficits cognitius en l'EM, i s'estima una prevalença d'aproximadament un 43-65% dels pacients avaluats (Peyser i col·l., 1990). A més, i encara que normalment els primers símptomes de la malaltia són les alteracions motores i sensitives, alguns dels pacients poden debutar amb alteracions cognitives (Feinstein i col·l., 1992c; Klonoff i col·l., 1991). Com s'ha indicat anteriorment, el perfil d'alteració cognitiva descrit és bastant homogeni i característic, i afecta principalment la velocitat del processament de la informació, les funcions d'atenció, les funcions de memòria, les funcions

executives i les visuoespacials, i es mantenen normalment preservades les funcions del llenguatge, gnosia i praxis (Rao i col·l., 1991) a més del coeficient intel·lectual (CI) general (Rao, 1986).

A continuació es descriuen diversos estudis neuropsicològics que han evidenciat aquestes alteracions cognitives més freqüents en els pacients amb EM.

En referència a la **velocitat del processament de la informació** (o bradipsíquia), són diversos els treballs que descriuen alteracions d'aquesta funció en aquests pacients (Tinnefeld i col·l., 2005; Kail, 1998; Kujala i col·l., 1994; Jenekens-Shinkel i col·l., 1988; Litvan i col·l., 1988; Rao i col·l., 1989). En general, els pacients amb EM presenten un temps de reacció més elevat, i pel que sembla, aquesta lentitud reflecteix una conducta una mica més complexa que la velocitat de resposta motora cap a un estímul (Kujala i col·l., 1994; Rao i col·l., 1989), mentre que altres estudis han trobat certes inconsistències en aquest punt (Litvan i col·l., 1988; Jenekens-Shinkel i col·l., 1988). Aquesta diferència en els resultats pot ser deguda a certes diferències metodològiques entre els estudis, com ara les tasques aplicades per a valorar la velocitat del processament i l'heterogeneïtat en el grup de pacients avaluats (severitat i duració de la malaltia, curs clínic, deteriorament cognitiu general, etc.) (Kujala i col·l., 1995).

Un estudi més recent (De Sonneville i col·l., 2002) mostra diferències quant als subtipus clínics d'EM i la velocitat del processament de la informació, de tal forma que els pacients amb una EM de tipus SP mostren un pitjor rendiment i una major alteració en velocitat del processament mesurada mitjançant

diversos subtests que mesuren aquesta funció de la bateria *ANT* (de l'angles Amsterdam Neuropsychological Tasks program), seguit dels pacients amb la forma PP i finalment els de la forma RR, que mostren un millor rendiment en velocitat de processament quan es compara la seua execució respecte a les dues formes anteriorment esmentades. És destacable el fet que aquest alentiment correlaciona significativament amb els anys d'evolució de la malaltia i amb els dèficits motors i sensitius mesurats mitjançant l'escala EDSS.

De la mateixa manera que la velocitat del processament de la informació, *l'atenció* és una de les funcions cognitives que es troba més freqüentment alterada en els pacients amb EM (Rao i col·l., 1991). L'atenció no és una funció única, sinó que es pot classificar en diferents processos atencionals o cognitius (atenció focalitzada, sostinguda, selectiva, alternant i dividida). En particular, els primers estudis van mostrar una especial prevalença de dèficits en atenció sostinguda o capacitat de mantenir l'atenció durant un període de temps prolongat en una tasca concreta (Klonoff i col·l., 1991; Jansen i Cimprich, 1994). Actualment es coneixen alteracions no només en atenció sostinguda, sinó també en altres dominis atencionals en pacients amb EM com ara l'atenció dividida, focalitzada i selectiva respecte als grups control (Tinnefeld i col·l., 2005; McCarthy i col·l., 2005).

Respecte a les funcions atencionals, sorprèn el fet que aquesta siga descrita com una de les que es troba més alterada en els pacients amb EM i que d'altra banda, igual que passa amb la velocitat del processament, haja sigut escassament estudiada (McCarthy i col·l., 2005). Encara que existeixen alguns treballs

destinats a l'avaluació i descripció dels sistemes atencional en aquests pacients (Tinnefeld i col·l., 2005; McCarthy i col·l., 2005; Lazeron i col·l., 2002; Beatty i col·l., 1995; DeLuca i col·l., 1995; Kujala i col·l., 1995; Callanan i col·l., 1989; Filley i col·l., 1989; Cohen i Fisher, 1989) destaca el fet de les diferents proves utilitzades que suposadament avaluen sistemes atencional similars, sense poder extraure conclusions prou evidents de l'alteració d'aquest pacients respecte aquesta funció cognitiva.

Cal afegir també en relació a la velocitat del processament i les funcions atencional que poden aparèixer de forma precoç en la malaltia i ser identificades en pacients amb símptomes clínics aïllats (Feinstein i col·l., 1992a,b) o en pacients amb EM que presenten un baix nivell d'alteracions motores i sensitives (Tinnefeld i col·l., 2005). Certs autors han suggerit que podrien ser un marcador precoç predictor del deteriorament cognitiu en aquests malats (Foong i Roon, 2000) i que a més poden ser predictives del deteriorament cognitiu global (Kujala i col·l., 1995).

Finalment, hem de considerar la relació entre les funcions atencional i les altres funcions cognitives. Quant a la relació de velocitat del processament de la informació i atenció, hem de tenir en compte que ambdues funcions cognitives estan íntimament relacionades, de tal forma que es requereix d'un perfecte funcionament dels sistemes atencional per a poder realitzar operacions cognitives de forma ràpida i precisa. És per això que s'ha proposat que l'alteració de l'atenció i velocitat del processament poden afectar de forma secundària altres funcions, com per exemple les de memòria (Beatty i col·l., 1989; Rao, 2000; Penner i Kappos 2006). A més, les diferents funcions atencional tenen una

representació anatòmica bastant dispersa (Mesulam 1990; Posner i Petersen, 1990), associant-se a lesions difuses característiques de l'EM (McCarthy i col·l., 2005), mentre que la velocitat del processament no es localitza en una estructura concreta del SNC, i es creu que aquesta alteració es deu al fenomen de «desconnexió» (i en conseqüència a un alentiment dels impulsos nerviosos) secundària a les lesions en substància blanca i més recentment s'ha relacionat amb una reducció del volum cerebral (De Sonneville i col·l. 2002, Lazeron i col·l.,2006).

Tenint en compte totes aquestes variables en referència a la velocitat del processament i els sistemes atencionals en l'EM es necessiten estudis metodològicament més consistents que aporten dades sobre les proves neuropsicològiques més específiques per a valorar aquestes funcions, la relació d'aquestes funcions amb bases anatòmiques concretes i lesions que les sustenten, així com la relació amb altres variables dependents, com ara els anys d'evolució de la malaltia i com aquestes dues funcions cognitives afecten el rendiment d'altres funcions cognitives (funcions de memòria, executives, etc).

Pel que fa a **la memòria a llarg termini**, aquesta ha sigut una de les funcions més estudiades en pacients amb EM i s'han observat principalment alteracions en la capacitat d'aprenentatge tant verbal com visual i visuoespacial, així com en la memòria de treball (fonamentalment verbal).

Respecte a la capacitat d'aprenentatge i retenció de la informació a llarg termini (o memòria de fixació/retenció) s'han descrit rendiments inferiors en els grups de pacients amb EM

respecte als controls en diversos estudis (Kujala i col·l., 1997; DeLuca i col·l., 1994; Maurelli i col·l., 1992; Rao i col·l., 1993; Grafman i col·l., 1991; Minden i col·l., 1990). Fins fa pocs anys, la hipòtesi més acceptada referent a les alteracions en capacitat d'aprenentatge i retenció, estableix un dèficit de característiques subcorticals, amb una alteració en la recuperació de la informació, i es mantenia preservada la capacitat d'aprenentatge (Kujala i col·l., 1997; Minden i col·l., 1990). Estudis posteriors van observar un rendiment inferior en pacients respecte al grup control en la corba d'aprenentatge, de tal forma que els afectats d'EM obtenen puntuacions dins de la normalitat en la corba d'aprenentatge però inferiors a la dels subjectes sans, observant-se per tant, una corba d'aprenentatge en els pacients paral·lela a la dels subjectes sans (DeLuca i col·l., 1994; Maurielli i col·l., 1992). En l'actualitat es considera que els problemes de memòria a llarg termini verbal són deguts a una dificultat combinada de problemes de codificació i de recuperació de la informació (Arnett 2003).

Un altre tipus de memòria normalment afectada en aquest pacients és la **memòria de treball**. Aquesta es troba alterada precoçment en els pacients amb EM (igual que els dèficits atencionals i de velocitat del processament), i presenta una marcada independència amb els anys de durada de la malaltia o del grau d'incapacitat física (Grisby i col·l., 1994; Ruchkin i col·l., 1994; Rao i col·l., 1991b; Grant i col·l., 1984).

No existeix una hipòtesi clara sobre els mecanismes o subprocessos que es troben alterats en el component de memòria de treball en l'EM. Per exemple, Litvan i col·l., (1988), durant una tasca de memòria de treball en la qual es manipulava la longitud de

les paraules va observar que els pacients tenien una major dificultat per a recordar paraules llargues que curtes, degut probablement a una capacitat limitada de la parla subvocal (de l'anglès *rehearsal*). Posteriorment, aquest resultat l'han corroborat altres autors (Rao i col·l., 1993). D'altra banda, altres estudis han identificat dèficits en l'executiu central dels pacients amb EM. D'Esposito i col·l., (1996) van observar en un grup de pacients un pitjor rendiment en una tasca dual en comparació amb un grup control, i van atribuir aquests dèficits a un mal funcionament de l'executiu central.

En l'actualitat encara queda per descobrir quin és el subprocés de la memòria de treball que es troba alterat en l'EM. Recentment, el tema que ha desenvolupat més estudis és el fet que la memòria de treball i la velocitat del processament es troben alterades per igual en aquests pacients i que aquesta última funció (la velocitat del processament) podria ser la causa directa de les alteracions observades en la memòria de treball. Tenint en compte aquest primer principi, DeLuca i col·l., (2004) han proposat dos models teòrics per a explicar les alteracions en aquesta funció. D'una banda, el denominat Model Relatiu de la Conseqüència (de l'anglès *Relative Consequence Model*), que suggereix que els pacients amb EM presenten en primer lloc alteracions en la velocitat del processament de la informació i que aquestes alteracions provoquen dèficits en altres funcions cognitives (per exemple en la memòria de treball). Una altra opció que proposa aquest mateix autor és el denominat Model Independent de la Conseqüència (de l'anglès *Independent Consequence Model*), que defensa la idea que els problemes de velocitat de processament de la informació són independents (encara que no excloents) dels de la memòria de treball.

La capacitat d'aprenentatge i retenció de la informació visual i visuoespacial ha estat menys estudiada, encara que diferents estudis també han observat dèficits en aquest tipus d'aprenentatge i capacitat de retenció a llarg termini (Kujala i col·l., 1996; Minden i col·l., 1990; Rao i col·l., 1984). D'altra banda, certs treballs han destacat que tan sols els pacients amb un major deteriorament cognitiu van diferir significativament en el seu rendiment respecte al grup control en aquest tipus de memòria (Kujala i col·l., 1997; Kujala i col·l., 1996). Finalment, altres autors també han observat alteracions en els pacients amb EM en el record visual de figures i en el de cares (Pozzilli i col·l., 1991; Ron i col·l., 1991; Fisher 1988; Grant i col·l., 1984).

Les funcions executives es defineixen com una sèrie àmplia de conductes entre les quals es troben la iniciativa, la motivació, la formulació de metes, els plans d'acció i l'autocontrol de la conducta, funcions associades al lòbul frontal i que poden trobar-se alterades en l'EM (Heaton i col·l., 1985; Foong i col·l., 1997). Així doncs, els pacients mostren dificultats durant la realització de tasques de planificació, com la Torre de Hanoi o tasques cronometrades per a ordenar dibuixos (Beatty i Monsón 1994; Arnet i col·l., 1994) i en la resolució de problemes i raonament abstracte, com per exemple en el Test de Classificació de Cartes de Wisconsin (*WCST*) o en les matrius progressives (Amato i col·l.; 1995; Arnett i col·l., 1994), així com també en les tasques de fluïdesa verbal (Henry i Beatty, 2006).

Les alteracions en el lòbul frontal també poden donar lloc a alteracions conductuals en aquesta malaltia. En aquest sentit, en certs pacients s'ha pogut observar una pèrdua de control inhibitori,

amb reaccions immediates i fins i tot inadequades a estímuls externs. Això pot propiciar agressivitat verbal, amb importants conseqüències en les relacions afectives i socials. Actualment es considera que existeix una relació etiològica comuna entre les lesions frontals, l'alteració de certes funcions executives i els canvis conductuals i afectius que presenten alguns pacients, com ara la irritabilitat, reaccions emocionals inadequades, conductes impulsives, etc. (Goveroner i col·l., 2005; Benedict, 2004).

Finament, s'han d'esmentar **les funcions visuoespacials i visuoperceptives**, que encara que han sigut poc estudiades, en aquestes s'han observat rendiments inferiors en els pacients en comparació amb el grup control (Rao i col·l.; 1991a; Beatty i col·l., 1989). No obstant això, cal afegir que alguns d'aquests resultats podrien no ser concloents atès que molts pacients presenten un deteriorament visual primari secundari a la neuritis òptica, i cap dels estudis realitzats va excloure la pèrdua visual primària com possible causa de les alteracions visuoespacials i visuoperceptives (Rao i col·l., 1991a).

Totes aquestes alteracions cognitives descrites anteriorment, es manifesten de forma independent a les alteracions motores o sensitives. De fet, no s'ha trobat cap correlació entre el grau d'incapacitat física mesurat amb l'escala EDSS i el resultat de les proves neuropsicològiques (Amato i col·l., 1995). En canvi, sí que s'ha observat una relació entre el curs clínic de la malaltia i els dèficits cognitius, de tal forma que els pacients amb EM del subgrup PP presenten una major alteració cognitiva que els malalts amb la forma RR (Huijbergts i col·l., 2006). Diversos estudis epidemiològics també han mostrat que el deteriorament cognitiu provoca un gran

impacte en la qualitat de vida d'aquest pacients atès que afecten no només el desenvolupament laboral, sinó també les relacions interpersonals cura personal i altres aspectes de la vida social en general (Higginson i col·l., 2000; Beatty i col·l., 1995; Amato i col·l., 1995; Rao i col·l., 1991b).

En relació a les últimes aportacions realitzades en el camp de la neuropsicologia i l'EM és destaca la importància d'avaluar els dèficits cognitius de forma precoç perquè aquests apareixen de vegades en pacients amb símptomes clínics aïllats amb pocs anys d'evolució i sense alteracions motores i sensibles (Feinstein i col·l.1992c, Tinnefeld i col·l., 2005). D'altra banda, diversos autors destaquen com a primera alteració cognitiva els dèficits de velocitat del processament de la informació i funcions atencionals, les dues íntimament relacionades (Foong i Roon, 2000). És per tant necessari l'estudi d'eines de diagnòstic neuropsicològiques destinades a l'avaluació de forma sensible i precoç d'aquestes alteracions, ja que, d'una banda es poden veure afectades altres funcions cognitives (tenint en compte la hipòtesis del model relatiu de la conseqüència) i, en segon lloc, tal com mostren estudis recents, els dèficits cognitius poden millorar amb diversos tractaments tant farmacològics com cognitius (Christodoulou i col·l., 2006; Penner i col·l., 2006a i b). Per tant, seria necessari veure si certs tractaments poden millorar dèficits cognitius bàsics com són la velocitat del processament i les funcions atencionals i això provoca una millora cognitiva general i de forma prolongada durant certs anys de la malaltia.

2.2.3 Avaluació neuropsicològica en l'EM

Encara que els dèficits cognitius són una variable important que cal tenir en compte en la valoració global dels malats d'EM a causa de les interferències que aquestes provoquen en les activitats de la vida diària no només dels pacients sinó també dels familiars (Benedict i col·l., 2002b), és poca l'atenció que s'ha prestat a l'estudi de proves i bateries neuropsicològiques més sensibles i específiques a les alteracions cognitives i emocionals característiques de la malaltia. Atès que recentment s'ha publicat un resum sobre aquesta situació i un possible protocol d'avaluació (Arnett i Forn, 2007), en aquest apartat només es farà una breu introducció a mesures globals del deteriorament cognitiu dels pacients amb EM i a la prova neuropsicològica objecte d'estudi en aquest treball: el PASAT.

Cal destacar, d'altra banda, que hi ha hagut diferents intents de desenvolupar bateries breus específiques per a l'avaluació cognitiva de l'EM (vegeu Beatty i col·l., 2002b). Una de les més reconegudes i utilitzades en l'àmbit clínic i d'investigació és la Bateria Neuropsicològica Repetitiva Breu, de l'anglès (*Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test* -BRB-N-) desenvolupada per Rao (1991) i que actualment disposa de dues versions traduïdes i baremades en població de parla castellana (Sepulcre i col·l., 2006). La BRB-N es va desenvolupar arran d'una altra bateria molt més extensa formada per 23 tests neuropsicològics. De tots aquests tests es van elegir els 5 més sensibles al deteriorament cognitiu dels malats d'EM i,

posteriorment, es van desenvolupar diferents versions per a poder ser utilitzades de forma longitudinal. Els tests d'avaluació cognitiva d'aquesta bateria són: el *Selective Reminding Test* (SRT) i el 10/36 *Spatial Recall Test* (SPART) per a avaluar capacitat d'aprenentatge i retenció a llarg termini verbal i visuoespacial, respectivament; el *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT), que valora atenció i velocitat del processament; el PASAT, que considera un mesurament d'atenció, memòria de treball i velocitat del processament i, finalment, el Word List Generation Test (WLGT), com a mesurament de funcions executives.

Atès el poc consens que hi ha sobre les eines que cal utilitzar en la valoració neuropsicològica d'aquests pacients, diversos experts en el camp es van reunir per a intentar consensuar una bateria sensible, vàlida i fiable per la valoració cognitiva en l'EM. D'aquesta forma s'ha desenvolupat l'anomenada bateria MAFIMS de l'anglès *Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis* (Benedict i col·l., 2002). Es van elegir diverses proves tenint en compte diferents criteris, com ara que foren vàlides i fiables per a la valoració dels dèficits cognitius característics de l'EM, que existiren formes equivalents de la mateixa prova per poder ser utilitzades de forma longitudinal (eliminant d'aquesta forma un possible efecte retest), o que les mateixes proves estigueren normalitzades en diferents llengües. En el cas de l'últim objectiu s'ha d'apuntar que algunes de les proves seleccionades no es troben baremades en població de parla espanyola, la qual cosa dificulta la seua utilització en la pràctica clínica.

Una de les tasques cognitives més utilitzades incloses en aquestes bateries es el test PASAT. Aquesta prova es va

desenvolupar en els seus inicis per avaluar la velocitat del processament en pacients que havien patit traumatisme craneoencefàlic (Gronwall i Sampson, 1974). Tot i així, actualment s'utilitza en diversos àmbits clínics per a la valoració de malats afectats de diferents malalties neurològiques, com l'EM, la síndrome de fatiga crònica, el lupus, la hipoglucèmia o la síndrome depressiva.

El PASAT està format per 60 nombres que van de l'1 al 9 presentats aleatòriament. Aquests nombres es poden presentar de forma auditiva o visual (en el cas del PVSAT de l'anglès, *Paced Visual Serial Addition Test*), i a diferents intervals interestimulars, que van des de presentacions entre nombre amb un mínim de 1,2 segons fins a un màxim de 3 segons (amb presentacions intermèdies d'1,6, 2,4 i 2). La tasca que s'ha de realitzar consisteix a sumar el primer nombre al segon i dir la suma, el segon al tercer i dir la suma, i així successivament, de tal forma que si es presenten els nombres 3, 6 i 2 els participants han de respondre 9, de la suma entre el 3 i el 6, i 8, de la suma entre el 6 i el 2. Es tracta, per tant, d'una tasca complexa, que encara que en un principi es va desenvolupar per a mesurar principalment velocitat del processament i funcions atencionals, requereix també d'altres funcions cognitives com ara la memòria de treball i l'habilitat matemàtica (per una revisió sobre la prova vegeu Tombaugh, 2006).

Normalment, la puntuació de la tasca que es registra són els encerts (d'un total de 60), encara que altres autors han tingut en compte altres resultats o respostes correctes con les anomenades «parelles», traducció de la paraula anglesa *dyads*, on es tenen en comptes dues respostes correctes realitzades de forma consecutiva.

Aquesta valoració de resposta es considera molt més sensible al deteriorament cognitiu de l'EM i l'han estudiada diversos autors (Fisk i Archival, 2001; Snyder i Cappelli, 2001; Snyder i col·l., 2001), ja que molts participants per a desenvolupar la prova sumen els dos últims nombres escoltats, sense tenir en compte el nombre anterior. Així doncs, d'aquesta forma la tasca resulta més fàcil de realitzar perquè es minimitza la càrrega de memòria de treball.

Diferents estudis desenvolupats amb diverses mostres de pacients han trobat una alta correlació entre el PASAT i altres tests neuropsicològics, com ara els dígit inverses de la bateria WAIS (de l'anglès *Wechsler Adult Intelligence Scale*), el *Trail B*, el SDMT o subtest, que mesuren habilitats matemàtiques (vegeu Tombaught, 2006). Actualment el PASAT es considera una tasca multifactorial, ja que per a portar-la a terme amb èxit es requereix de l'execució de diverses funcions cognitives (Madigan i col·l. 2000; Cicerone, 1997).

D'altra banda, diversos autors han trobat també una correlació significativa entre aquesta tasca i el coeficient d'intel·ligència (CI) mesurat amb diferents proves com ara la bateria WAIS, el *National Adult Reading Test* (NART) o el test de matrius progressives de Raven. Quant a possibles diferències d'execució de la prova produïdes per la influència de factors com l'edat i el sexe, els diferents estudis realitzats no han trobat resultats conclouents (Tombaught, 2006). Finalment, en l'actualitat hi ha diversos treballs que descriuen les àrees anatòmiques implicades en l'execució de la prova que demostren que la tasca activa el circuit frontoparietal (amb un predomini de lateralització esquerra) implicat en la funció de la memòria de treball (vegeu l'apartat 2.4.2 d'aquest treball).

Pel que fa a possibles diferències d'execució produïdes per la presentació dels estímuls, sí que s'ha observat un millor rendiment en el PASAT de presentació visual (PVSAT) respecte al PASAT auditiu en els malats d'EM i en un grup d'estudiants. Aquestes diferències poden ser degudes al fet que la forma visual redueix la interferència entre l'*output* d'entrada i el d'eixida, ja que els estímuls d'entrada i d'eixida en el PASAT visual formen part de modalitats diferents; en canvi, això no ocorre en el PASAT auditiu, on tant els estímuls d'entrada com d'eixida formen part de la mateixa modalitat sensorial i es produeix una interferència i conseqüentment un pitjor rendiment en la tasca (Fos i col·l., 2000; Diamond et al, 1997). Hi ha altres versions de la tasca PASAT, a més de la versió visual. Levin i col·l., (1987) van desenvolupar una versió modificada del PASAT de 50 dígit, és a dir, més curta que l'original, utilitzant diferents presentacions interestimulars. També s'ha desenvolupat una versió específica per a xiquets el *Children's Paced Auditory Serial Addition Test* (CHIPASAT; Dyche i Johnsón, 1991 a i b) i versions específiques per a avaluar als malats d'EM, com la desenvolupada per Rao i el *Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society* (1990), que és la mateixa versió que la introduïda en la bateria MSFC (MSFC; Cutter i col·l., 1999).

El que queda clar en els diferents estudis realitzats amb pacients amb EM, és que el PASAT resulta una prova útil per a mesurar el deteriorament cognitiu global. Això potser és degut al fet que la tasca, activa les àrees relacionades amb la memòria de treball, i que aquestes zones (frontoparietals), són més sensibles a la localització de les lesions de substància blanca en aquest pacients (Sperling i col·l.,2001; Lazeron i col·l., 2005). D'altra banda, aquesta prova és poc específica en referència a les funcions

cognitives implicades en la seua execució (validesa de la prova) i requereix de certes habilitats matemàtiques per a ser realitzada. Però potser, el factor més important és que la seua realització resulta desagradable no només en pacients, sinó també en molts participants controls, això provoca que de vegades molta gent rebutge realitzar-la (Tombaugh, 2006; Diehr i col·l., 2003).

2.2.4 Relació entre els dèficits cognitius i alteracions estructurals

Des de l'aparició de les diferents tècniques de neuroimatge ha sorgit un interès creixent per relacionar els dèficits cognitius dels pacients amb EM amb les lesions estructurals apreciables mitjançant aquestes tècniques. En aquest sentint, els primers estudis van utilitzar la RM per a intentar establir una correlació entre alteracions a diversos processos i funcions cognitives amb diferents indicadors d'alteracions cerebrals. Pel que fa a aquests últims, tres han sigut les principals variables estudiades: la dilatació ventricular, les lesions observades en substància blanca i, les alteracions de la substància grisa.

En general, molts d'aquest estudis (Rovaris i col·l., 1998; Berg i col·l., 2000; Nocentini i col·l., 2001) han pogut establir l'existència d'una relativa correlació entre la pèrdua de rendiment cognitiu i la presència d'alteracions estructurals del cervell. Així, en un dels primers treball d'aquest tipus, es va identificar una covariació entre un increment del volum dels ventricles cerebrals i una pitjor execució en proves de memòria verbal i visuoespacial (Rao i col·l., 1985). Estudis posteriors han donat suport a aquesta correlació entre

dilatació ventricular i baix rendiment en les proves de memòria en aquest pacients. En aquest sentit, els resultats de l'estudi realitzat per Tsolaki i col·l., (1994) van mostrar que la dilatació del tercer ventricle, correlacionava significativament amb la memòria verbal avaluada a través de l'aprenentatge d'una llista de paraules. De forma similar, Comi i col·l., (1993) van mostrar que els pacients amb un baix rendiment en la bateria de memòria *Wechler Memory Scale* (WMS) mostraven una major dilatació ventricular. Aquests i altres estudis (Brainin i col·l. 1988; Swirsky-Sacchetti i col·l., 1992) han intentat establir correspondències més concretes entre els dèficits de memòria i les alteracions neuroanatòmiques observades en els malalts d'EM. Aquest intent s'ha demostrat, però, menys fàcil del que es podia preveure. De fet, tot i que aquests estudis han identificat lesions tant a la substància blanca (ex. cos callós) com de la substància grisa (cortical i subcortical), sovint es conclou que la dilatació ventricular es l'indicador neuroanatòmic més clarament associat amb les disfuncions de la memòria en l'EM. Això és possiblement causat pel fet que aquest tipus de mesurament reflecteix la disrupció de les fibres periventriculars que interconnecten les estructures límbiques i prefrontals, dues regions anatòmiques especialment vulnerables en aquesta població clínica (Hildebrandt i col·l., 2006).

D'altra banda, tampoc s'han pogut establir amb claredat els correlats neuroanatòmics de les alteracions d'altres funcions cognitives que, almenys a priori, tenen una localització menys distribuïda, com ara les funcions executives. En aquest sentit, diversos estudis han pogut demostrar que l'alteració de les funcions executives mostra una clara correlació amb les lesions del lòbul frontal. Així, per exemple, Swirsky-Sacchetti i col·l., 1992, van

observar com les lesions del lòbul frontal esquerre correlacionaven de forma significativa amb el nombre de respostes perseveratives de la prova WCST, suggerint una relació específica entre la localització de la lesió i la capacitat de raonament. De forma ben semblant, Arnett i col·l. (1994) van concloure que una pitjor execució en aquest test està més relacionada amb localització de la lesió als lòbuls frontals que no amb la càrrega de lesió total. Però no tots els estudis han pogut confirmar aquesta relació tan clara. Així, per exemple, Benedict i col·l. (2002a) han observat que no sols la càrrega lesional observada en el nivell frontal sinó també el volum total lesionat correlaciona amb l'execució de diverses proves cognitives que mesuren funcions executives.

A més, l'atròfia en el nivell del còrtex frontal també es relaciona amb altres funcions cognitives, com ara l'aprenentatge verbal i espacial o diverses funcions atencionals (Benedict i col·l., 2004). És a dir, les alteracions de les funcions executives no sols es relacionen amb la presència de lesions als lòbuls frontals sinó també amb l'atròfia cerebral considerada de forma més general i. tanmateix, la presència de lesions als lòbuls frontals també es relaciona amb altres tipus de dèficits cognitius i no sols amb dèficits de les funcions executives. En aquest sentit, cal tenir en compte que les lesions de substància blanca es presenten amb major freqüència a les regions frontoparietals (Sperling i col·l., 2001; Lazzaron i col·l. 2005), amb la qual cosa la càrrega lesional en aquestes regions reflecteix en gran mesura la càrrega lesional total i per tant l'especificitat d'aquestes correlacions no queda clara.

De fet, els diferents estudis que han intentat comparar la capacitat predictiva de la dilatació ventricular amb l'atròfia

neocortical tampoc han aportat resultats concloents. Així, Benedict i col·l., (2006) observen que, encara que l'atròfia neocortical mostra una alta correlació amb el rendiment de diverses proves neuropsicològiques, és la dilatació ventricular la variable que millor prediu el rendiment neuropsicològic dels pacients amb EM. Tot i això, altres autors consideren que la mesura que millor correlaciona amb las alteracions neuropsicològiques és l'atròfia observada en el nivell subcortical, atès que aquesta explica la disrupció dels circuits frontosubcorticals (Bermel, 2006).

La dificultat per a establir correlats neuroanatòmics dels diferents dèficits cognitius que delimiten el patró neuropsicològic dels pacients amb EM pot estar relacionat amb certes mancances inherents a la RM (vegeu l'apartat 2.2.1). Com s'ha especificat anteriorment, la tècnica de RM, i en especial la T2, podria no ser prou sensible per a detectar l'extensió real de les lesions cerebrals d'aquests pacients. A més, en l'intent d'establir els correlats neuroanatòmics de funcions cognitives complexes és important considerar no només les lesions observades en determinades àrees cerebrals, sinó també les possibles conseqüències que es deriven en altres àrees anatòmicament connectades a les inicialment afectades. Finalment, la RM convencional no aporta informació sobre possibles mecanismes compensatoris que podrien, almenys en determinats moments de la malaltia, reduir l'impacte d'aquestes lesions sobre el funcionament cognitiu dels pacients (vegeu l'apartat 2.4.2).

Ateses aquestes limitacions de la RM, altres estudis han emprat altres tècniques de neuroimatge amb una major sensibilitat, com ara la TM, el tensor de difusió o l'espectroscòpia. Amb

aquestes tècniques, que poden identificar lesions en zones de teixit que semblen aparentment normals quan són inspeccionades mitjançant RM, s'ha pogut establir correlacions més específiques entre l'aparició d'aquestes lesions en certes regions cerebrals i determinats dèficits cognitius.

Així, Rovaris i col·l., (1998) van confirmar que la càrrega lesional total mesurada amb RM (T1 i T2) correlacionava de forma significativa amb el rendiment general en diverses proves neuropsicològiques d'una mostra de pacients amb EM amb diversos graus d'alteració cognitiva. Pel contrari, en el mateix estudi es va comprovar que sols les lesions frontals identificades mitjançant l'ús de la TM poden distingir entre pacients amb deteriorament cognitiu i aquells sense alteració cognitiva. Així doncs, sembla ser que aquesta tècnica diferencia entre pacients amb deteriorament cognitiu respecte als que no en tenen, mentre que les imatges obtingudes amb RM T1 i T2 no permeten establir aquestes diferències. Resultats ben semblants van ser obtinguts per Comi i col·l., (1999) en comparar la capacitat predictiva de les imatges de RM (T1 i T2) respecte a les obtingudes mitjançant TM respecte als dèficits cognitius d'una mostra de pacients amb EM amb evidència d'alteració cognitiva a nivell frontal i sense aquesta evidència. Aquests resultats demostren que la major sensibilitat de la TM, possibilitada per la identificació de lesions en zones cerebrals en aparença sense alteració, possibilita una identificació més precisa dels correlats neuroanatòmics de les alteracions en l'EM. De fet, els mesuraments d'aquestes lesions en el teixit cerebral «aparentment normal» són uns predictors adequats del deteriorament cognitiu d'aquesta població clínica (Van Buchen i col·l., 1998; Rovaris i col·l., 2000; Zivadinov i col·l., 2001).

Conclusions ben semblants poden obtenir-se quan s'analitzen els resultats dels estudis que han emprat el TD o tècniques d'espectroscòpia. Així, per exemple, Rovaris i col·l., (2002) van demostrar que el TD era una bona tècnica per a mesurar la quantitat de teixit cerebral lesionat i que aquest tipus d'informació presenta una correlació moderada amb proves neuropsicològiques concretes, com ara tasques de fluïdesa verbal i el SDMT. D'altra banda, Christodoulou i col·l., (2003) van comprovar que també la informació aportada mitjançant tècniques d'espectroscòpia (en concret, els nivells de NAA en el nivell de l'hemisferi dret) són un millor predictor del rendiment neuropsicològic dels pacients amb EM en comparació a la càrrega lesional mesurada amb RM. A més, aquest tipus de procediment sembla que permet establir correlacions anatòmiques més precises i de fet han permès establir correlats anatòmics de les alteracions que els pacients amb EM presenten a funcions bastant diverses, com ara taques d'escolta dicòtica, proves d'atenció, de velocitat del processament i de memòria (Gadea i col·l., 2004; Deloire i col·l., 2005; Staffen i col·l., 2005).

En resum, podem dir que s'han emprat diferents tècniques de neuroimatge per tal d'identificar els substrats o correlats anatòmics dels dèficits neuropsicològics que caracteritzen els pacients amb EM. En aquest sentit, la RM va permetre establir les primeres correlacions en aquest sentit, però ben sovint els resultats d'aquest tipus d'estudis són contradictoris i no permeten establir una relació clara entre la localització de les lesions i els dèficits funcionals. Per contra, altres tècniques de neuroimatge, com la TM, la TD o l'espectroscòpia han demostrat una major sensibilitat per a

identificar aquestes lesions i això s'ha traduït en una major capacitat predictiva d'aquest tipus d'estudis.

2.2.5 Alteracions emocionals

Quant a les alteracions emocionals, quatre són les més prevalents observades en aquesta malaltia, on s'inclouen la síndrome depressiva, que és una de les més estudiades i amb més incidència, ja que afecta un 50% dels pacients diagnosticats, el trastorn bipolar, l'eufòria i la síndrome afectiva pseudobulbar, també coneguda com síndrome de riure i plor patològics (Feinstein, 2006).

Com s'ha introduït anteriorment, la majoria dels estudis s'han centrat en la síndrome depressiva atesa l'alta prevalença d'aquest en els pacients amb EM. De fet, en un principi es pensava que la síndrome depressiva era secundària als problemes físics que comporta la malaltia i la implicació que aquestes incapacitats comporten en les activitats de la vida diària dels pacients (depressió reactiva). Però s'ha observat que no existeix una correlació entre la simptomatologia depressiva i la incapacitat física mesurada mitjançant l'escala EDSS (Moller i col·l., 1994). A més, la prevalença de la simptomatologia depressiva en els pacients amb EM és relativament elevada quan es compara amb població afectada per malalties cròniques i neurològiques amb similar incapacitat física (Minden i col·l., 1987; Shiffer i Babigian 1984). D'altra banda, sí que s'ha observat que la síndrome depressiva propicia l'absentisme laboral (Vickrey i col·l., 1995), disminueix la qualitat de vida (Wang et al, 2000) i redueix l'adherència al tractament (Mohr i col·l., 1997) dels pacients, amb la qual cosa es converteix en un problema clínic important. En aquest sentit, un aspecte que cal considerar és que

els estats emocionals (on s'inclouen la síndrome depressiva o l'estrès emocional) afecten de forma negativa el curs de la malaltia (Golman Consensus Group, 2005; Ackerman i col·l., 2000).

Existeixen en l'actualitat indicis que certs factors neurobiològics influeixen en el desenvolupament de la depressió en l'EM. Un estudi va demostrar que el 50% dels pacients sense depressió presentaven un anormal funcionament de l'eix hipotalàmic/pituïtari mesurat mitjançant el test de supressió de la dexametasona, sent aquest patró similar al que presenten els pacients psiquiàtrics diagnosticats de depressió major (Reder i col·l., 1994). A més, i donant suport a aquesta hipòtesi, la falta de resposta dels pacients amb EM al test de la dexametasona s'ha associat a la captació de gadolini de les lesions d'esclerosi observades mitjançant RM. Aquests resultats suggereixen que el nombre de lesions i el desenvolupament de la malaltia podrien ser variables relacionades amb la síndrome depressiva que presenten molts dels pacients (Fassbender, i col·l., 1998). D'altra banda, quan es comparen imatges de RM entre pacients amb EM no deprimits i deprimits, aquests últims presenten més lesions en el nivell del lòbul frontal i parietal superior (Bakshi, 2000). En altres estudis de neuroimatge, Pujol i col·l., (1997) van observar lesions en l'àrea suprasilviana de l'hemisferi esquerre en els pacients que obtenien una major puntuació en el qüestionari de depressió de Beck, mentre que Berg i col·l., (2000) van observar un major nombre de lesions en l'hemisferi temporal dret en pacients amb EM deprimits respecte als que no presentaven simptomatologia depressiva. D'altra banda, estudis comparatius de diferents treballs en neuroimatge i depressió no han trobat diferències entre pacients deprimits i no deprimits (Sabatini i col·l., 1996; Moller i col·l., 1994). Recentment, un altre estudi

realitzat amb RM ha observat que els pacients més deprimits tenen més lesions en el còrtex medial orbitofrontal que els pacients menys deprimits (Feinstein i col·l., 2004).

Quant a la relació del dèficit cognitiu i la depressió, els primers estudis no van observar cap relació entre aquestes dues variables (Rao i col·l., 1991a; Schiffer i Caine, 1991), encara que s'han de fer constar una sèrie d'errors metodològics en aquest treballs, com són una mostra de pacients molt reduïda, els qüestionaris de depressió on els símptomes vegetatius es confonen amb els símptomes depressius, i test cognitius utilitzats amb poca sensibilitat per a avaluar els pacients amb EM (Feinstein 2006). Així doncs, observant els resultats de certs estudis més recents (Arnett 1999 a i b), es pot concloure que els pacients amb simptomatologia depressiva lleu presenten certes alteracions cognitives específiques, en concret dèficits atencional i en memòria de treball, a més d'alteracions en les funcions executives. D'altra banda, en un treball desenvolupat per Arnett i col·l. (2002) es va observar que els pacients amb EM amb alteracions cognitives i amb major simptomatologia depressiva utilitzen poques estratègies d'afrontament adaptatives (*adaptive coping*), i un alt nombre d'estratègies d'afrontament negatives o d'evitació (*avoidance coping*); s'hi observa també la relació inversa, és a dir, que els pacients amb alteracions cognitives que utilitzen moltes estratègies d'afrontament positives i baixos nivells d'estratègies d'evitació, presenten una menor simptomatologia depressiva.

Resulta arriscat poder concloure quines són les causes que influeixen en el procés depressiu de la malaltia. Actualment s'accepta que són una gran varietat de variables neurobiològiques i

la seua interacció les que provoquen els símptomes depressius en l'EM (Golman Consensus Group, 2005).

Pel que fa al trastorn bipolar, la seua freqüència és més elevada en l'EM que en la població general, i s'estima en un 13%. Tant l'EM com el trastorn bipolar s'associen a canvis en la substància blanca en la RM i, encara que la patogènesi d'aquestes lesions sembla clarament diferent, alguns autors han suggerit la possibilitat d'una etiologia comuna. Hi ha, per tant, evidències que suggereixen que els pacients amb símptomes psicòtics tenen plaques d'esclerosi distribuïdes predominantment al voltant de les astes temporals dels ventricles laterals. Aquestes mateixes lesions s'han trobat en pacients amb trastorn bipolar sense EM, suggerint per tant que el trastorn bipolar pot ser conseqüència d'alteracions en la mielinització neuronal (Soares i col·l., 1997; Dupont i col·l., 1995).

Quant l'eufòria, sembla ser que també afecta un nombre elevat de pacients amb EM, amb una prevalença aproximada d'un 25% (Rabins, 1990). La prevalença de la incontinència emocional és menor, afectant només un 10% dels pacients (Feinstein, 1999). Els assajos clínics han associat l'eufòria a diverses variables com ara una discapacitat greu, evolució dels símptomes de llarga durada, tipus d'EM progressiva, alteracions cognitives, desmielinització frontal i augment de la grandària dels ventricles (Minden, 2000). Actualment l'eufòria es considera més prompte un canvi orgànic de la personalitat (síndrome frontal) que un trastorn per si mateix (Benedict i col·l., 2004).

Respecte a les bases anatòmiques del riure i plor patològics, aquestes semblen ser el resultat del quadre pseudobulbar o

desconnexió dels centres diencefàlics o tronc de l'encèfal, de l'hemisferi dret o del control frontal (Minden, 2000; Feinstein 1999).

2.3 LA MEMÒRIA DE TREBALL

2.3.1 Definició i descripció de la memòria de treball

La memòria de treball (també denominada memòria operativa) es defineix com la funció cognitiva que manté temporalment la informació en un magatzem de capacitat limitada, mentre aquesta informació és manipulada (Baddeley, 1992).

Seguint la descripció realitzada per Baddeley, (1992), les seues característiques són les següents: té una capacitat d'emmagatzematge limitada; la informació es codifica i s'actualitza ràpidament; l'accés a la informació és ràpid; els continguts són fràgils tret que se li preste una atenció constant i té un paper important en determinades funcions cognitives.

El primer concepte de memòria de treball va ser desenvolupat per Baddeley i Hitch (1974) i era una extensió i modificació del model de «memòria a curt termini» proposat per Atkinson i Schiffrin (1968). El concepte de memòria de treball es diferencia del de «memòria a curt termini» en diversos aspectes, entre els quals destaquen els següents: en primer lloc, mentre la memòria a curt termini realitza el manteniment de la informació, la memòria de treball és l'encarregada de manipular-la, d'altra banda, aquesta memòria de treball o operativa, està formada per diversos subsistemes (desenvolupats posteriorment) encarregats de diverses funcions, a més, aquest tipus de memòria té un paper important en

una àmplia sèrie de tasques cognitives essencials, com ara l'aprenentatge, el raonament i la comprensió (Baddeley, 1996).

Baddeley (Baddeley, 1986) va dividir la memòria de treball en un administrador o executiu central i dos subsistemes (o «bucles» derivat de l'anglès *buffers*), el bucle fonològic i el bucle visuoespacial, depenent de si la informació d'entrada era d'àmbit verbal o espacial. La memòria de treball verbal ajuda a mantenir la informació de tipus auditiu verbal. D'altra banda l'espacial, s'utilitza per exemple quan s'han de representar mentalment diferents representacions d'on som, o d'on estem situats, mentre que la visual, és l'encarregada de mantenir mentalment els objectes durant un període curt de temps (Jonides i Smith, 1997).

Posteriorment, i reforçant aquesta subdivisió, són molts els estudis psicològics, neuropsicològics i de neuroimatge que han descrit els diferents components que depenen del tipus d'informació (Jonides i col·l., 1996), que es descriuen de forma breu a continuació.

L'executiu central és el component principal de la memòria de treball. Baddeley (Baddeley, 1986), va suggerir que el sistema atencional supervisor (SAS) proposat per Norman i Shallice (Norman i Shallice, 1986), s'aproximava a les funcions que ocupa l'executiu central. Aquests autors, a més del SAS van proposar un altre mecanisme atencional denominat «programa d'arbitratge». El programa d'arbitratge opera de forma automàtica i directa sobre el conjunt de coneixements i es desencadena a partir d'estímul del mitjà extern o intern, seleccionant d'acord amb prioritats i claus apreses anteriorment, i és útil i efectiu quan s'està enfront de rutines

ben conegudes. El segon mecanisme, el SAS, al contrari que l'anterior, opera de forma conscient sobre els coneixements per a sobreposar-se a les associacions automàtiques o quan els estímuls o els objectius són nous.

Per tant, l'executiu central de la memòria de treball és un sistema de control atencional que supervisa i ordena la informació provinent dels dos sistemes o bucles (descrits posteriorment) i la seua funció és seleccionar part de les dades necessàries per a realitzar les funcions cognitives més exigents, a més de ser el responsable de la selecció d'estratègies i de planificació d'aquestes. Així doncs, podríem resumir dient que l'executiu central és l'encarregat de dirigir l'atenció, supervisar les operacions que han de ser realitzades, i seleccionar de la memòria a llarg termini les regles o estratègies que cal seguir per a dur a terme les diverses operacions cognitives (Baddeley, 1986).

El bucle fonològic és el més simple i el més estudiat dels tres que componen el model de la memòria de treball. S'assumeix que el bucle fonològic consta de dos subcomponents, el magatzem fonològic, amb capacitat per a retenir informació basada en el llenguatge, i un procés de control articulatori o retenció (de l'anglès *rehearsal*) basat en la parla interna (o parla subvocal). Les empremtes de memòria en el magatzem fonològic s'esvaeixen i resulten irrecuperables després d'aproximadament un segon i mig o dos. Però aquesta empremta de memòria pot reactivar-se pel procés de lectura subvocal (o de repetició), el qual torna a alimentar el magatzem. El procés de control articulatori pot aplicar-se també al material escrit, que el transforma en el magatzem fonològic.

Actualment no hi ha cap dubte que existeix un component visuoespacial de la memòria de treball, similar al bucle articuladori. Com l'anterior subsistema, el visuoespacial pot alimentar-se directament mitjançant la percepció visual, o indirectament mitjançant la generació d'una imatge visual. Aquest sistema sembla emprar-se en la creació i utilització de mnemotècniques d'imatges visuals, però no sembla ser l'encarregat de la utilització de la imaginació per a un millor record de la memòria a llarg termini.

Hi ha indicis procedents d'investigacions amb animals i neuropsicològics de que el sistema visual està format per dos components independents, encara que interrelacionats entre si, un és l'encarregat de la informació visual («què» o detecció de l'objecte) i un altre que s'encarrega de la informació espacial (detectar «on» és l'objecte) (Ungerleider i Minskin, 1982).

Recentment, Baddeley (Baddeley, 2000), ha proposat un quart component al model inicial, els subsistema denominat «bucle o agenda episòdica». Aquest subsistema apareix degut a dos problemes que presenta l'anterior model; d'una banda, la necessitat d'explicar com s'integra la informació provinent dels altres dos subsistemes (verbal i visuoespacial) en un tot per a posteriorment emmagatzemar-se en la memòria a llarg termini, i un segon problema que deriva d'explicar com es pot emmagatzemar temporalment la informació que clarament excedeix les capacitats limitades dels altres dos subsistemes. Així doncs, sembla ser que, igual que els subsistemes anteriorment descrits, el bucle episòdic és de capacitat limitada, però proporciona l'emmagatzematge temporal de la informació utilitzant un codi multimodal, combinant la informació de diferents modalitats en tota una. Per tant, aquest

subsistema és capaç d'englobar la informació procedent dels sistemes subsidiaris (verbal, visual i visuoespacial) els objectius i de la memòria a llarg termini, i proporcionar una representació episòdica unitària.

2.3.2 Neuroimatge funcional de la memòria de treball

Aquest apartat està encaminat a descriure els estudis de neuroimatge més rellevants de la memòria de treball verbal, deixant de banda la memòria visual i visuoespacial, atès que la memòria de treball verbal (i no la resta) forma part dels objectius proposats en aquest treball.

Són nombrosos els estudis realitzats al llarg d'aquest últims anys que han intentat localitzar i descriure les bases anatòmiques dels diferents subcomponents de la memòria de treball verbal. Aquests treballs han descrit diferents bases anatòmiques per als diferents subsistemes anteriorment descrits, els quals formen el denominat circuit frontoparietal de la memòria de treball. En relació a la lateralitat de les activacions, aquestes són de predomini esquerre quan la tasca és de caire verbal i majorment de predomini en l'hemisferi dret quan la tasca consisteix en estímuls visuoespacials.

Des dels estudis més inicials s'ha relacionat l'executiu central amb les bases anatòmiques de còrtex prefrontal (D'Esposito 2001, Smith i Jonides 1999). Malgrat tots aquest esforços, l'alt nombre d'aspectes funcionals que engloba el concepte teòric de l'executiu central, i l'ús freqüent de tasques complexes (tasques amb múltiples components addicionals) utilitzades en els estudis, dificulten les conclusions dels resultats trobats. Actualment s'assumeix que

l'executiu central es l'encarregat de realitzar diferents tasques, entre les quals es troben no només la manipulació i actualització de la informació (Collette i col·l., 1999; Salmon et al, 1996), sinó també altres conductes com ara la inhibició dels processos mentals no adequats a la tasca que es realitza (Taylor i col·l., 1997; Faith i col·l., 1995), l'alternança de tasques o tasques duals (Sonh et al, 2000) estratègies de recuperació, i el manteniment i la manipulació de la informació emmagatzemada en la memòria a llarg termini (Collette i col·l., 2006). Tots aquests processos depenen no només de parts anatòmiques anteriors, és a dir del còrtex prefrontal, sinó també com s'ha vist més recentment, de parts anatòmiques posteriors, fonamentant zones parietals (Collette i col·l., 2006).

Tenint en compte la diversitat funcional de l'executiu central, diversos treballs han pogut observar patrons d'activació prefrontals similars durant la realització de processos executius bastant diversos. Així doncs, les àrees del gir prefrontal medial (Brodmann Area -BA- 9/46) semblen actuar en la manipulació (Collette i col·l., 1999; D'Esposito i col·l., 1999; Postle i col·l., 1999) i actualització d'informació (Van der Linden, 1999; Salmon i col·l., 1996), durant la realització de tasques duals (D'Esposito i col·l., 1995), i també en processos inhibitoris (Chee i col·l., 2000; Collette i col·l., 2001), i canvis atencionals (Rogers i col·l., 2000). En altres treballs també s'ha observat l'activació del còrtex frontopolar (BA 10) en tasques d'actualització de la informació i de *span* (o capacitat d'emmagatzament temporal) de memòria verbal, on el nombre de lletres que s'han de recordar excedia la capacitat del subjecte (Becker i col·l., 1994). Tot i així, certs autors han suggerint la idea que diferents àrees del lòbul prefrontal s'activen en diferents tasques de l'executiu central. Així doncs, una hipòtesis inicial proposada per

Ducan i Owen (2000) suggereix la possibilitat d'una àmplia xarxa de zones del còrtex prefrontal, on s'inclouen les zones del còrtex medial dorsolateral i ventrolateral a més del cíngol anterior dorsal, que s'associen de forma consistent amb un ampli rang de tasques, com són la supressió de conductes (inhibició), l'aprenentatge inicial d'una tasca no familiar, l'emmagatzematge de la informació de la memòria de treball o la percepció d'estímul visual distorsionats. En canvi, la resta del còrtex prefrontal, incloent-hi moltes de les àrees del còrtex orbitofrontal i medial, són insensibles a aquest tipus de tasques. Per als autors, aquest resultat conforma una forta evidència de clara especialització de les diferents àrees del còrtex anterior prefrontal.

Aquesta idea l'han seguida per altres autors (Collette i Van der Linden, 2002) que han observat que certes àrees frontals (concretament BA 9/46, 10 i cíngol anterior) s'activen sistemàticament en un nombre elevat de funcions executives, mentre que altres àrees també anteriors (BA 6,8,44,45,47) i zones parietals (BA 7 i 40) són reclutades durant la realització de tasques de l'executiu central però no de forma sistemàtica, per tant es dedueix que aquestes últimes tenen funcions més específiques.

Una de les tasques més utilitzades per a observar i avaluar l'executiu central és la tasca n-back, que també és objecte d'estudi d'aquest treball i que es descriurà breument a continuació. Com ja s'ha dit, aquesta tasca s'ha mostrat sensible a l'estudi de l'executiu central (Shimamura, 2000), ja que requereix el funcionament coordinat de diverses funcions cognitives relacionades amb la memòria de treballs, com ara el monitoratge, renovació, manipulació i el record de la informació manipulada (Owen i Col·l., 2005).

El n-back consisteix a presentar una sèrie d'estímuls, ja siguin lletres, nombres o fins i tot dibuixos sense sentit o estímuls olfactoris, i el participant ha d'atendre i respondre cada vegada que l'estímul presentat siga igual al presentat n vegades amb anterioritat. Normalment la n utilitzada és igual a 1, 2 o 3. És a dir, que en un n-back 1, el participant ha de respondre quan l'estímul presentat siga igual al presentat amb anterioritat (un exemple amb lletres seria D D), en un n-back 2, el participant hauria de contestar quan l'estímul presentat fóra igual al presentat 2 vegades abans (exemple M C M), i en un n-back tres cada vegada que l'estímul presentat fóra igual al presentat 3 vegades abans (exemple V i S V). La forma de presentació pot ser auditiva o visual (depenent de la categoria dels estímuls presentats).

Tal com s'ha introduït, l'executiu central no només activa zones anteriors o frontals, sinó que també provoquen l'activació del còrtex parietal. D'aquesta forma, estudis recents han demostrat que accions com ara el control sobre l'increment i la inhibició de l'activació en altres zones cerebrals, així com tasques duals, provoquen l'activació de les àrees parietals BA 7 i 40 (Collette i col·l., 2005; Collette i Van der Linden 2002).

El cíngol anterior és una altra de les zones anatòmiques anteriors que s'activa en certes tasques d'executiu central. Estudis recents també han proposat una possible especialització del cíngol anterior (BA 24 i 32), mostrant que aquestes zones s'activen en situacions de conflicte entre àrees, és a dir, en tasques en les quals es requereix el control de diferents processos (Botvinik i col·l., 2001; Bush i col·l., 2000).

Podem concloure doncs, tenint en compte tots aquest resultats, que el component de la memòria de treball verbal, denominat executiu central, engloba funcions molt diverses una de l'altra. Aquest subprocés activa àrees no només frontals, sinó també parietals. A més, els estudis anteriorment exposats suggereixen que certes zones s'activen en tasques més generals d'executiu central i altres en processos més específics. Finalment, una de les idees més recents que cal tenir en compte per a entendre les activacions observades en tots els estudis anteriorment descrits, és que, s'ha de considerar l'executiu central en termes d'interrelació entre sistemes o àrees cerebrals integrades i no com bases anatòmiques independents que s'activen en funcions o processos determinats (per una revisió sobre el tema vegeu Collette i col·l., 2006).

A més de les àrees prefrontals com hem vist les tasques de memòria de treball activen el còrtex parietal, en particular BA 7 i 40 on no només se situen les bases anatòmiques del denominat d'executiu central segons demostren estudis més recents, sinó on també estaria situat el procés d'emmagatzematge fonològic. Així doncs, en els primers estudis realitzats mitjançant tomografia per emissió de positrons (PET) (Awh i col·l., 1996; Paulesu i col·l., 1993) van situar el magatzem fonològic en les zones parietals esquerreres BA 7 i 40, mentre que el procés de parla subvocal (encarregat de mantenir la informació en el magatzem) el situaven en les zones ventrals frontals esquerreres BA 44 i còrtex premotor.

Estudis posteriors han donat suport a la idea que les zones parietals (en especial la de l'hemisferi esquerre en els processos verbals) estan implicades en el bucle fonològic de la memòria de treball tal com es va exposar en les hipòtesis inicials (Henson i col·l.,

2000; Ravizza i col·l., 2004). S'ha d'afegir també, que altres autors (Jonides i col·l., 1998; Fiez i col·l., 1996) han observat que les àrees parietals no s'activen exclusivament durant tasques de memòria de treball com a part del magatzem fonològic, sinó que també es troben implicades en tasques de recuperació de la memòria i la codificació i emmagatzemen de processos fonològics.

Quant a la parla subvocal o *rehearsal*, des dels estudis inicials realitzats s'ha situat en les zones prefrontals, fonamentalment en les zones ventrals de l'hemisferi esquerre (BA 44) (Awh et al, 1996; Fiez i col·l., 1996a; Paulesu i col·l., 1993). Actualment, però, també s'atribueix aquesta funció a altres estructures anatòmiques com el còrtex premotor (BA 6), àrea motora suplementària i certes regions del cerebel (Ravizza i col·l., 2006; Hanakawa i col·l., 2003; Hensón i col·l., 2000; Smith i Jonides, 1998).

Així doncs, les tasques de memòria de treball verbal activen fonamentalment el denominat circuit frontoparietal. Hi ha evidències suficients per a pensar que l'executiu central no s'ubica de forma específica en àrees frontals concretes, sinó que depenen de diferents àrees frontal i parietals i de la interrelació entre si. D'altra banda, les zones anatòmiques del bucle fonològic, és a dir, la parla subvocal i el magatzem, depenen igualment d'àrees frontals i parietals. La parla subvocal es trobaria representada en el còrtex prefrontal ventrolateral BA 44/45 a més del còrtex premotor BA 6, àrea motora suplementària, i en estudis més recents també destaquen l'activació de certes regions del cerebel (Chein i col·l., 2002; Collette i Van der Lien 2002; Fletcher i Henson, 2001; Smith i Jonides, 1997; Bedwell i Horner, 2005; Ravizza i col·l., 2006), mentre que les zones parietals BA 7/40 formen part del magatzem

fonològic (Ravizza i col·l. 2005, Ravachi et al, 2001; Henson i col·l., 2000; Smith i Jonides, 1998; Paulesu i col·l., 1993).

Altres zones prefrontals activades, encara que no de forma tan específica durant tasques de memòria de treball, són les zones prefrontals BA 9 i 10, el cíngol anterior (BA 24 i 32). La zona anatòmica dorsal del cíngol anterior (BA 32) treballa principalment durant els processos atencionals, mentre que la ventral (BA 24) es troba més implicada en processos emocionals (Woodward i col·l., 2006; Maddock i col·l., 2003; Bush et al, 2000).

2.4 NEUROIMATGE FUNCIONAL EN L'EM

La RMf ha resultat ser una eina útil per a entendre algunes de les alteracions clíniques que presenten els malats d'EM, així com la seua evolució. Actualment són nombrosos els estudis que, utilitzant aquesta tècnica, observen la l'execució d'aquest grup de pacients en diverses tasques de caire sensitiu, motor i cognitiu.

En els següents apartats es descriuen, de forma resumida, els diferents estudis i conclusions més rellevants observats fins al moment.

2.4.1 Estudis funcionals durant la realització de tasques sensitives i motores

Els primers treballs amb RMf i grups de malats d'EM es van centrar en l'estudi de les funcions visuals (Gareau i col·l., 1999; Werring i col·l., 2000), on es va observar una reorganització cortical en els pacients que es trobaven en estadis inicials de la malaltia.

Concretament, la reorganització funcional es va observar en aquells malats que s'havien recuperat satisfactòriament d'un sol episodi de neuritis òptica. D'altra banda, també es va mostrar que l'activació extra occipital de la neuroimatge correlacionava amb la latència dels potencials evocats visuals, denotant que la reorganització funcional de la resposta cerebral pot representar una resposta adaptativa encara que l'*imput* visual continua sent anormal (Werring i col·l. 2000; Toosy i col·l., 2002).

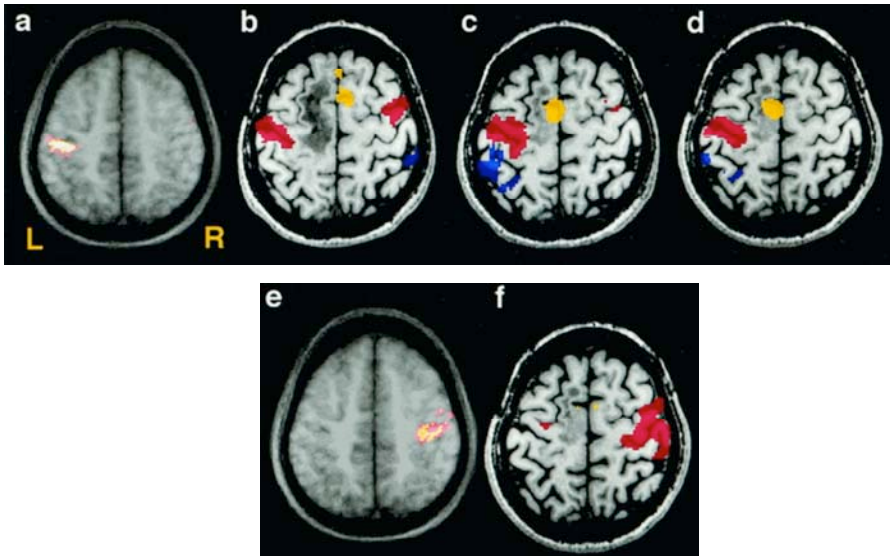
A més de l'avaluació de proves sensibles, són més nombrosos els estudis que han utilitzat proves motores. Un dels primers treballs va ser el desenvolupat per Reddy i col·l., (2000a). En aquest estudi es va mostrar com els pacients amb EM amb baixos nivells de NAA però amb una execució motora considerada normal, reclutaven àrees compensatòries per a realitzar una tasca motora en comparació amb el grup control. D'altra banda, l'extensió d'aquestes activacions compensatòries augmentava a mesura que el dany axonal remetia (augment del metabolisme cerebral de NAA). El resultat de l'estudi evidencia com les activacions compensatòries supleixen (almenys en certs moments de la malaltia) el dèficit funcional motors dels pacients que presenten dany axonal.

La relació entre recuperació funcional dels dèficits motors i recuperació dels nivells de NAA també ha estat observada per Reddy i col·l., (2000b) en el cas d'una pacient, que després de patir un brot mostrava una hemiparèsia dreta, i activacions compensatòries durant la realització d'una tasca motora amb la mà dreta. Aquestes activacions anaven desapareixen a mesura que la pacient recuperava la mobilitat de la mà, alhora que els nivells de NAA també tornaven a la normalitat. La descripció d'aquest cas

demostra d'una forma molt gràfica la relació existent entre activacions compensatòries/alteració motora i nivells de NAA i com aquestes tres variables evolucionen al mateix temps que la recuperació de la funció (Figura 1). Sembla ser, doncs, segons els resultats d'aquest estudi, que les activacions compensatòries desapareixen una vegada recuperada la normalitat de la funció motora i el metabolisme cerebral.

Un estudi posterior realitzat pels mateixos autors, (Reddy i col·l., 2002), va agrupar els pacients en relació amb el dany axonal difús observat també mitjançant la disminució de NAA i el grau de discapacitat manual mesurat mitjançant l'escala EDSS. A diferència dels anteriors estudis, en aquest els participants van ser entrenats en la realització de dues tasques motores (flexionar i estendre els dits de la mà dreta i una segona tasca on s'havia de fer el mateix però només amb un dels dits) alternades amb la tasca control de repòs. Les dues tasques van mostrar activacions diferents en els pacients respecte al grup control. A més, els resultats van demostrar que els pacients amb un major grau de discapacitat i un menor nivell de NAA, van presentar més activacions compensatòries, i es va concloure que el grau de discapacitat motora i del dany cerebral axonal contribueixen a una reestructuració de l'activació de les àrees destinades al control del moviment en el nivell contralateral.

Figura 1



Imatges de l'estudi realitzat per Reddy i col·l., (2000b) les figures a i e mostren les activacions del grup control amb les mans dreta i esquerra (a i e, respectivament) durant la realització d'una tasca motora simple. Les figures b, c i d mostren les activacions durant la realització de la tasca motora simple, d'una pacient d'EM durant els tres dies següents a una recaiguda (brot) que va provocar hemiparèsia dreta. Es pot veure la reorganització de la funció motora i com les activacions compensatòries van desapareixent a mesura que es restableix la funció (figura d). La figura f mostra l'activació de la pacient durant la realització de la tasca motora amb la mà esquerra sense canvis al llarg del dies.

En un altre estudi es va observar també una reorganització funcional en àrees del còrtex motor ipsilateral i contralateral en un grup de malats d'EM RR, durant la realització d'una tasca motora simple (Lee i col·l., 2000). Un dels resultats interessants derivat del

treball va ser que les activacions compensatòries mostrades en el nivell ipsilateral en els pacients van ser directament proporcionals a les lesions cerebrals.

Altres estudis s'han centrat en la realització de tasques motores en grups de pacients que només havien patit una síndrome clínica aïllada i que es trobaven en remissió dels símptomes en el moment de l'estudi. En un d'aquests treballs (Rocca i col·l., 2003a), a més d'observar-se activacions compensatòries en el grup de pacients, igual que en els estudis anteriorment descrits, el grau d'activació va correlacionar de forma positiva amb els nivells de NAA. Resultats semblants als anteriors es van observar en un altre treball (Pantano i col·l., 2002) on també es van reclutar a pacients amb EM de característiques similars (síndrome clínica aïllada en remissió). Els resultats d'aquest treball també van mostrar que les lesions mesurades en T1 correlacionen de forma positiva amb les activacions localitzades en l'hemisferi ipsilateral.

Com s'ha vist fins ara, sembla evident que existeixen activacions compensatòries en pacients de diagnòstic recent, és a dir, en els inicis de la malaltia, i que aquestes activacions compensen les limitacions motores almenys durant un temps determinat. Però treballs més recents han intentat observar si aquestes activacions compensatòries persisteixen al llarg del temps i tenen alguna relació amb el grau de discapacitat, ja que com s'ha vist en el treball de Reddy i col·l. (2000b) sembla que una vegada restablerts els danys axonal, les activacions compensatòries desapareixen.

En un treball longitudinal realitzat recentment per Pantano i col·l. (2005) es va reclutar un grup de pacients amb simptomatologia clínica aïllada, i un altre grup de pacients ja diagnosticats. En l'estudi es va establir una línia base, i es van realitzar estudis funcionals de seguiment que es van dur a terme en un període d'entre 15 i 26 mesos després. El que es va mostrar en l'estudi línia base va ser que els pacients amb EM ja diagnosticats presentaven una major activació bilateral durant la realització d'una tasca motora en comparació amb el grup control. Però aquests pacients, en la resta de valoracions realitzades posteriorment (després de 15 o 26 mesos) van mostrar una reducció significativa de l'activació. Aquests canvis van correlacionar de forma inversa en variables com ara l'edat dels pacients, la severitat dels símptomes, la progressió de la malaltia, així com en el nombre de recaigudes. D'aquesta forma els resultats van mostrar que els pacients joves amb poca càrrega lesional i una evolució més benigna presentaven activacions compensatòries, però aquestes es restablien al cap d'un temps. En canvi, els pacients amb més edat, que experimentaven més recaigudes (brots) i amb pitjor recuperació o alteracions motores irreversibles van presentar més càrrega lesional, així com activacions compensatòries des de l'inici, que persistien al llarg del temps. Els resultats d'aquest estudi semblen evidenciar que en un inici, les activacions compensatòries restableixen la funció motora, però, posteriorment i com a conseqüència de la progressió de la malaltia degenerativa, aquestes activacions, encara que són quantitativament i qualitativament diferents a les observades en el grup control no exerceixen el mateix efecte de compensació.

Filippi i col·l., 2002 van estudiar la relació entre la fatiga (símptomes característics de l'EM) i les tasques motores en un grup

de pacients del subgrup RR. El que van observar va ser que durant la realització de la tasca motora els pacients amb símptomes de fatiga presentaven una reducció en l'activació en diverses zones associades al moviment en comparació als pacients sense fatiga. Els autors van suggerir que, almenys en tasques motores, la fatiga podria ser deguda a una interrupció en els circuits cortico subcorticals. Altres treballs també han estudiat la possible relació entre fatiga i funcions motores. En concret, Mainero i col·l., 2004, van comprovar que la utilització del fàrmac que millora els potencials d'acció, el 4-aminopyridine, en comparació amb un placebo, millora les funcions motores i alhora la fatiga en els pacients amb EM.

La resposta adaptativa del cerebel també ha estat avaluada en pacients amb EM RR. Per a observar la interacció entre el còrtex i el cerebel, Saini i col·l. (2004) van mesurar la capacitat de dibuixar figures amb la mà dominant de 14 pacients i un grup control. Els resultats van mostrar que el grup de pacients tenia una major activació del còrtex motor a nivell bilateral mentre que els controls van presentar una forta activació entre el còrtex motor esquerre i el cerebel dret. A més, els pacients també van mostrar activacions en el premotor esquerre i el còrtex del cerebel a nivell ipsilateral respecte el grup control.

Els estudis anteriorment descrits s'han realitzat amb grups de pacients amb EM RR, però altres autors també han realitzat estudis funcionals motors amb altres grups de pacients. En aquest sentit, Rocca i col·l., (2002 i 2003b) van descriure activacions compensatòries en pacients amb EM SP, activacions que, d'altra banda, van correlacionar amb danys estructurals i amb el grau d'incapacitat física que presentaven els malalts.

En un altre estudi (Filippi i col·l., 2002b) es va avaluar la relació entre l'activació cerebral durant una tasca motora en un grup de pacients del subgrup PP i el teixit cerebral aparentment normal mesurat en TM i TD. Els resultats van mostrar activacions compensatòries en els pacients i correlacions moderades amb les variables dependents anteriorment descrites.

Com s'ha vist fins ara, sembla ser que existeixen activacions compensatòries en les diferents formes d'EM durant la realització de diverses tasques motores. Però en un estudi realitzat per Filippi i col·l., (1999) es va realitzar una comparació directa entre les diferents formes d'EM (síndrome clínica aïllada, RR, SP i PP) durant la realització d'una tasca motora, tenint en compte també el grau d'incapacitat física mesurat mitjançant EDSS. Els resultats van mostrar que existeix una reorganització funcional jeràrquica, i que aquesta varia en les diferents formes i evolució de la malaltia. Els autors suggereixen que en els estadis inicials s'activen les clàssiques àrees relacionades amb les tasques motores (còrtex motor primari i àrea motora suplementària), mentre que més tard i a mesura que va progressant la malaltia i els dèficits motors, els pacients activen àrees associades a tasques motores considerades noves o complexes (còrtex somatosensorial secundari contralateral, el gir frontal inferior i el precúneus).

Sembla clara, doncs, l'existència d'una reorganització cerebral (activacions cerebrals compensatòries) després d'una recaiguda en els pacients amb EM RR després d'haver patit un brot o amb disminució dels nivells de NAA. Aquesta reorganització compensa els dèficits funcionals en el nivell motor, fet que denota la seua

importància funcional. A més, aquestes activacions compensatòries semblen desaparèixer una vegada recuperada la funció i restablert el metabolisme cerebral en certes fases de la malaltia. A mesura que la malaltia va avançant (formes SP i PP) les activacions observades en els pacients amb EM durant la realització d'una tasca motora són quantitativament i qualitativament diferents a les del grup control, encara que no supleixen l'alteració motora funcional.

1.5.2 Estudis funcionals durant la realització de tasques cognitives

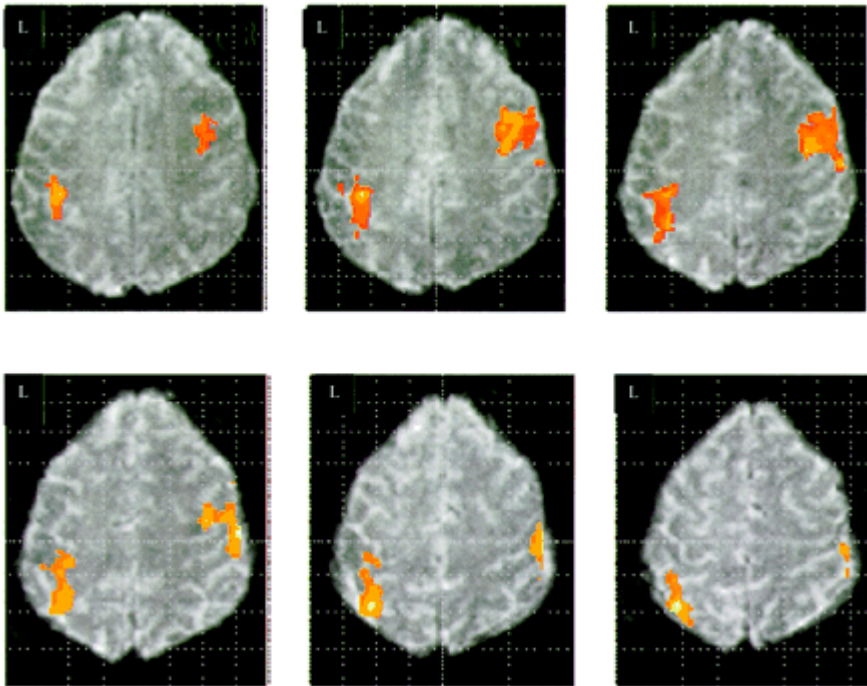
Quant a la realització de tasques cognitives per a observar possibles activacions compensatòries en els pacients amb EM, la majoria dels treballs que es presenten a continuació van utilitzar tasques relacionades amb la memòria de treball, destaquen la utilització del PASAT i de la tasca n-back.

Pel que fa als estudis de neuroimatge i funcions cognitives, un dels primers treballs va ser el realitzat per a Staffen i col·l., (2002) on es va utilitzar la versió visual de la tasca PASAT (PVSAT) com a tasca d'activació i el descans com a tasca control. Igual que en els estudis de tasques motores, els autors van partir de la hipòtesi que, possiblement, les activacions compensatòries observades en els pacients amb EM supleen els dèficits en el nivell funcional. Per tant, tots els participants de l'estudi van ser avaluats anteriorment a la RMf utilitzant diferents proves neuropsicologies a més de la tasca auditiva del PASAT. Com era d'esperar, els resultats de la RMf van mostrar activacions diferents respecte als dos grups, enteses com activacions compensatòries en el grup de pacients que tenien una

realització correcta de la tasca PASAT. Els resultats van mostrar una activació dels participants sans diferent al grup de pacients en el cíngol anterior (BA 32), en canvi, els pacients van mostrar activacions significatives respecte als participants controls en les àrees frontals de l'hemisferi dret BA 6, 8 i 9 i el lòbul parietal BA 39 de l'hemisferi esquerre (Figura 2).

De l'estudi realitzat descrit anteriorment s'ha de subratllar el fet que el paradigma visual utilitzat (el PVSAT), requereix capacitats de processament de la informació, reconeixement de nombres, processos d'atenció sostinguda i recuperació de la informació semàntica, però que aquestes capacitats potser siguem bastant diferents de les requerides per a executar la tasca original auditivo verbal del PASAT, més utilitzada en la pràctica clínica (vegeu l'apartat 2.2.3).

A més, i com s'ha introduït en l'apartat d'avaluació dels dèficits cognitius de l'EM, la versió visual de la tasca és més fàcil de realitzar, ja que aquesta no provoca interferències entre els estímuls d'entrada i d'eixida que en el cas del PASAT auditivo verbal formen part de la mateixa modalitat sensorial (Fos i col·l., 2000; Diamond et al, 1997). D'altra banda, l'elecció de la tasca control de l'estudi (el repòs) resulta dubtosa. En el cas del «disseny de bloc», la delimitació de les àrees eloqüents s'aconsegueix a partir de la comparació de dues tasques amb l'aplicació del mètode de subtracció proposat per Donders en el segle XIX.

Figura 2

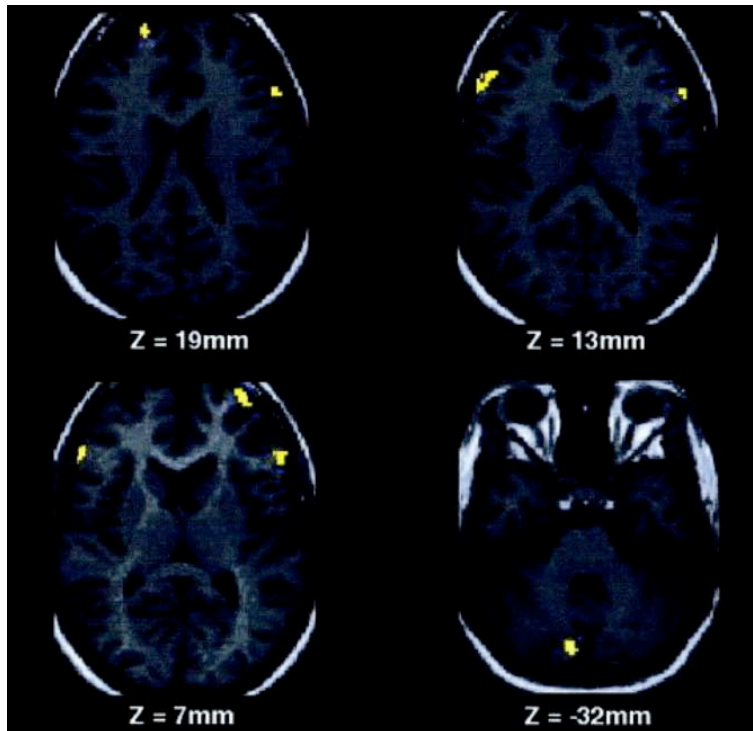
Les imatges mostren les activacions observades en un grup de pacients amb EM RR (n=21) respecte a un grup de participants control durant l'execució del PVSAT en les BA 6, 8 i 9 de l'hemisferi dret i BA 39 de l'hemisferi esquerre en l'estudi realitzat per Staffen i col·l. (2002).

Segons aquest mètode, l'activitat cerebral que controla l'execució de la tasca d'activació deriva de comparar-la de la tasca control. Aquesta subtracció s'aconsegueix en obtenir la diferència entre les dues tasques (control i activació), aconseguint d'aquesta forma una imatge diferencial. Aquesta imatge ens permet identificar aquelles àrees del cervell on l'activació difereix de forma significativa entre les dues tasques (control i activació), la qual cosa provoca que finalment, puguem observar i estudiar les àrees implicades en la

tasca objecte d'estudi (Ávila i col·l., 2003). Per tant, s'ha de considerar la tasca control tan important com la tasca d'activació, ja que d'aquesta depèn que les activacions observades es deguen realment a la funció cognitiva que volem estudiar. En el cas d'aquest estudi, hauríem de ser bastant reservats en els resultats i conclusions realitzades pels autors, atesos els problemes metodològics assenyalats.

En un estudi posterior (Audoin i col·l., 2003), es va utilitzar la mateixa tasca (PASAT 3 segons) encara que en aquesta ocasió la presentació va ser auditiva. Els participants van ser entrenats per a verbalitzar els resultats, i la tasca control va consistir a repetir nombres presentats a l'atzar. Ambdós grups van mostrar una correcta execució de la tasca dins l'escàner, mostrant, d'altra banda, activacions cerebrals quantitativament i qualitativament diferents. Així doncs, el grup de pacients va mostra activacions considerades compensatòries en les zones del còrtex frontopolar (BA 10) de l'hemisferi dret i zones frontals laterals (BA45 i 46) en el nivell bilateral (Figura 3).

Mainero i col·l., (2004) van tornar a utilitzar la mateixa prova auditivoverbal per a replicar els resultats de l'estudi anterior. La tasca d'activació dins l'escàner va consistir en la presentació auditiva del PASAT (3 segons). Per a evitar les respostes verbals en el control de la realització de la tasca, els participants van ser instruïts perquè aixecaren el seu dit índex de la mà dreta cada vegada que la suma del nombre anterior i del present era igual a 10. La tasca control va consistir en el repòs.

Figura 3

Activacions observades en un grup de pacients amb EM comparat amb un grup de participants controls durant l'execució de la tasca auditivoverbal PASAT (3 segons) en l'estudi realitzat per Audoin i col·l., (2003). En les imatges que es troben en convenció radiològica, es mostren les activacions compensatòries estadísticament significatives ($p < 0.05$) en el còrtex frontopolar dret, còrtex prefrontal lateral en el nivell bilateral i cerebel dret.

Durant l'execució del PASAT, tant el grup de pacients com el de controls van activar àrees similars del circuit frontoparietal relacionat amb la memòria de treball. A més, els pacients van activar dues àrees més (activacions compensatòries), concretament el cíngol anterior (BA 32) i el lòbul parietal superior de l'hemisferi dret

(BA 7). Quan es van fer les comparacions entre grups, els pacients van mostrar una major activació respecte al grup control en les àrees corresponents al gir frontal mitjà (BA 45,46 i 47), gir temporal superior i medial en el nivell bilateral (BA 21 i 22), àrea motora suplementària, (BA6) i gir anterior (BA 32), ambdós en la part de l'hemisferi esquerre. Finalment, en la comparació inversa (controls vs pacients), no es van observar activacions significatives.

D'aquest estudi desenvolupat per Mainero i col·l., (2004) hem de destacar certs problemes metodològics. En primer lloc, l'execució del PASAT dins l'escàner en el grup de pacients resulta dubtosa, ja que 10 dels reclutats presentaven un rendiment per sota de 2 desviacions típiques, i s'observa també una mitjana d'execució molt baixa (5,68). Aquesta execució provoca que es dubte de quina tasca estan realment realitzant el grup de pacients dins l'escàner, i en conseqüència, es pot dubtar dels resultats obtinguts. En segon lloc, el control de l'execució (aixecar el dit cada vegada que la suma és igual a 10), afegeix una sèrie d'operacions addicionals a la tasca (com per exemple, la comparació d'una nova regla), que no es troben presents en el disseny original.

Aquest problema metodològic s'ha tingut en compte en un estudi més recent desenvolupat per Chiaravalloti i col·l., (2005) on també es va utilitzar el PASAT auditivoverbal. En aquest treball, es van separar els pacients segons el seu rendiment en diverses proves neuropsicològiques (en les quals s'inclouien el PASAT i el n-back). D'aquesta forma, els autors van voler controlar la variable d'execució per a poder observar si els pacients amb EM del subgrup RR, amb un bon rendiment en les proves de memòria de treball no diferien en les activacions de RMf respecte el grup de subjectes

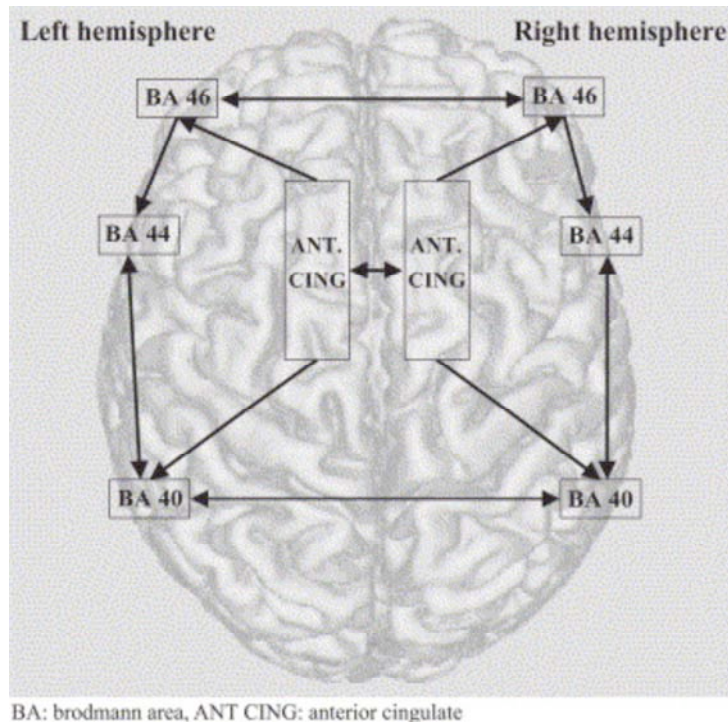
sans. Els resultats van mostrar que el grup de malats que presentaven alteració de la memòria de treball, mostraven també una major activació respecte al grup control i també respecte al grup de pacients sense alteració en memòria de treball en les àrees frontoparietals de l'hemisferi dret. Sembla ser, doncs, que les diferències entre pacients amb alteració cognitiva i sense alteració cognitiva no semblen ser només en el nivell conductual sinó també en el nivell d'activació cerebral. D'aquest estudi, però, s'han de destacar com a problema metodològic principal, la mostra reduïda de participants (tant de pacients com de controls) seleccionada. Una altra diferència respecte als estudis anteriors és l'interval interestimular elegit (2 segons), el qual dificulta la comparació de resultats respecte dels treballs anteriors. Finalment, la tasca control consistia en una tasca atencional, on els participants havien de prémer un botó cada vegada que sentien el nombre 7. Aquesta tasca control afegeix activitat motora, la qual cosa dificulta la comparació introduïda anteriorment entre tasca control i tasca d'activació, tan important a nivell metodològic en el «disseny de bloc».

La importància de la connexió entre estructures també ha estat el punt central d'un estudi desenvolupat per Au Duong i col·l., (2005), on utilitzant la prova PASAT de forma auditiva a un grup de pacients amb EM de diagnòstic recent, es dona suport a la idea de les connexions corticocorticals i la seua implicació en processos atencionals i de memòria de treball. En aquest treball es van combinar les eines de neuroimatge MT i RMf, i mitjançant un model d'equacions estructurals (SEN de l'anglès *structural equation modeling*), van observar possibles alteracions en les vies de la substància blanca de les zones que connecten els circuits

frontoparietals de la memòria de treball. Els resultats de l'equació estructural van mostrar que els pacients presentaven una menor connectivitat entre les àrees associades al circuit de la memòria de treball, i en particular entre el còrtex prefrontal esquerre cap al cíngol anterior i des de BA 9 esquerre fins a BA 32 de l'hemisferi dret. D'altra banda, els coeficients de connexió entre àrees van ser majors en els pacients des del cíngol anterior dret fins a BA 46 del mateix hemisferi, i des del cíngol anterior de l'hemisferi esquerre fins al dret i a la inversa (Figura 4). D'acord amb aquests resultats, sembla ser que la connectivitat entre les àrees involucrades en la memòria de treball està alterada en pacients amb EM de diagnòstic recent. Els autors, van atribuir l'increment de connectivitat entre el cíngol anterior dret i el còrtex prefrontal també dret en els pacients com un canvi adaptatiu i compensatori per a suplir els dèficits funcionals durant la realització de la tasca.

En un altre treball dut a terme per a Penner i col·l., (2002) es van utilitzar diferents proves atencionals per a avaluar una possible alteració en aquesta funció en els malalts amb EM, entesa, segons els autors, com a patrons d'activació compensatoris. Tots els participants (pacients i controls) van ser avaluats prèviament amb una àmplia bateria neuropsicològica computeritzada.

Figura 4



Diferències quant a connectivitat entre participants controls i pacients amb EM durant l'execució del PASAT de l'estudi realitzat per Au Duong (2005). Els pacients mostren una menor connectivitat si es comparen amb els participants sans entre les àrees BA 46 fins a l'homòloga esquerra i des del cíngol anterior esquerre fins a BA 46 dreta (fletxes de color gris). En contrast, els pacients mostren més connectivitat que els controls des del cíngol anterior dret fins a BA 46 dreta i entre els dos cíngol anterior (dret i esquerra) en ambdues direccions.

Pel que fa a les tasques realitzades dins la RMf, dues van avaluar funcions atencionals, a més de la tasca de memòria de treball 2 n-back. En aquesta última tasca es van presentar de forma visual una sèrie de targetes amb diferents lletres en el centre i amb un interval interestimular entre aquestes d'1,5 segons. Els participants havien de respondre el més ràpid possible cada vegada que la lletra presentada fóra igual a la presentada en dues posicions anteriors.

Depenent dels resultats de les proves neuropsicologies, els pacients van ser classificats segons l'alteració cognitiva observada (moderada o severa). En general, els resultats van mostrar diferents activacions entre el grup de pacients i els controls en cada una de les tasques realitzades en RMf. El grau d'alteració cognitiva va correlacionar amb les activacions cerebrals, encara que aquesta correlació va ser menor en la tasca de memòria de treball (2 n-back). Una de les observacions més interessants d'aquest estudi va ser el fet que, durant les tasques de memòria de treball i de temps de reacció, els pacients amb un dany cognitiu sever no van presentar activacions significativament diferents respecte al grup control; en canvi, les activacions compensatòries sí que es van observar en el grup de pacients amb un deteriorament cognitiu més lleu. Els autors van assumir que el problema funcional que van presentar els pacients amb deteriorament cognitiu sever és degut a una pèrdua d'integració entre estructures cerebrals. Així doncs, els dos grups de pacients (els de deteriorament cognitiu lleu i els de deteriorament cognitiu sever) suposadament presentaven una alteració de les vies de connexió entre les àrees anatòmiques implicades en cadascuna de les funcions. Els pacients amb deteriorament cognitiu lleu presentaven una bona execució de la prova en el nivell conductual, i es van observar, per tant, activacions compensatòries en la neuroimatge, mentre que en el grup de pacients amb deteriorament cognitiu sever no es van observar activacions compensatòries, la qual cosa mostra, per tant, un baix rendiment en les proves en el nivell conductual.

Posteriorment, Wishart i col·l., (2004) utilitzant una versió auditiva de la mateixa tasca de memòria de treball, van intentar estudiar la relació existent entre les diferències entre càrregues de

memòria i les possibles activacions compensatòries observades en els pacients amb EM. En l'estudi es va utilitzar la tasca auditiva del n-back en diferents condicions, una primera condició 0 n-back considerada com a tasca atencional amb una demanda cognitiva menor, 1 n-back com a tasca de demanda atencional i de càrrega cognitiva mitjana i finalment la tasca 2 n-back de major demanda atencional i amb una major càrrega de memòria de treball respecte a les condicions anteriors. Els resultats del treball van mostrar diferents activacions quan es van comparar les tasques 0 i 2, n-back. En primer lloc, els resultats van confirmar que la primera d'aquestes avalua processos atencionals, mentre que la tasca 2 n-back és una tasca que avalua memòria de treball. Per a demostrar la hipòtesi de partida es van avaluar per separat les diferències de les activacions entre grups, associades a demandes cognitives inferiors (1 n-back respecte a 0 n-back) i les tasques que requereixen un nivell superior de demanda cognitiva (comparació entre les tasques 1 i 2 n-back). Així doncs, els resultats van mostrar que durant la tasca de menor demanda cognitiva, els pacients van activar en menor mesura que el grup control el lòbul parietal esquerre inferior, el gir precentral i gir frontal medial esquerre. En canvi, van mostrar una major activació en el còrtex occipital i el cerebel. Les activacions observades en el grup control durant la tasca de major demanda cognitiva, es van centrar en àrees dretes del cerebel, tàlem esquerre i les àrees prefrontals bilaterals, mentre que els pacients van mostrar activacions en el gir frontal medial en el nivell bilateral, cíngol dret, gir temporal també en el nivell bilateral, així com el còrtex parietal dret i regions occipitals també en l'hemisferi dret. Com era d'esperar, els patrons d'activació van ser diferents en els dos grups, sent les activacions en els pacients més destacades respecte al grup control en la tasca de major demanda

cognitiva (2 n-back). Quant a l'execució de totes les proves per part dels pacients i controls, els resultats van ser una mica inesperats. Els dos grups van mostrar el mateix rendiment durant la realització de l'1 i 2 n-back, en canvi, els pacients van executar pitjor la tasca 0 n-back (que requereix una menor càrrega cognitiva) respecte els controls.

L'increment en les zones anteriors en relació a les demandes de memòria de treball han estat també observats durant la realització de la tasca n-back en la modalitat visual (Sweet et al, 2004, 2006). Els pacients van mostrar una major activació en les àrees prefrontals, durant la tasca 2 n-back respecte al grup control. Les bases anatòmiques corresponents a les funcions executives i de control atencional de la memòria de treball semblen incrementar la seua activació respecte a les àrees posteriors (parietals) on es representen les funcions d'emmagatzemament i on no es va observar un increment d'activació. D'altra banda, un altre resultat destacat d'aquests estudis és el fet que els pacients van mostrar una major activació (considerades com activacions compensatòries) que els controls en las tasques de memòria de treball amb menys càrrega de memòria (0 i 1 n-back), mentre que aquestes activacions compensatòries no van ser observades quan es va augmentar la càrrega de memòria (condicions 2 i 3 n-back). El resultats van mostrar, per tant, una reorganització en les àrees anatòmiques relacionades amb les funcions atencionals i de memòria de treball, focalitzades en les zones frontals, durant tasques que requerien de menys recursos cognitius, mentre que aquest patró va desaparèixer quan la dificultat de la tasca incrementava.

La connectivitat entre àrees també ha estat estudiada i observada mitjançant la prova n-back visual en un estudi més recent (Cader i col·l., 2006). Un aspecte metodològic important que van tenir en compte els autors van ser les estratègies utilitzades per part dels participants per a desenvolupar la tasca. Així doncs, a l'hora de realitzar-la, i seguint la hipòtesis dels autors, és important conèixer la metodologia que utilitzen els participants, ja que això pot influir en les activacions i les diferències en patrons d'activació cerebral podrien ser deguts no al reclutament d'àrees compensatòries sinó a les diferents formes de realitzar la tasca. Tenint en compte aquesta premissa, els participants d'aquest estudi van ser entrenats abans de l'escàner a verbalitzar de forma subvocal les lletres que anaven veient en la pantalla per a realitzar la tasca d'una forma més eficient. Diferents càrregues de memòria van ser també utilitzades en aquest estudi, en concret 1, 2 i 3 n-back, totes van ser contrastades amb la tasca control 0 n-back. Els patrons d'activació durant les diferents versions dels n-back es van centrar en les clàssiques àrees frontoparietals de la memòria de treball. Els resultats de les comparacions entre grups (controls vs pacients, i la comparació inversa) no van donar activacions significativament diferents, és a dir, no es van observar activacions compensatòries. Posteriorment, els autors van estudiar una possible reducció o augment de l'activitat de les àrees implicades, observant també la comparació entre grups. El que van observar, tenint en compte la variable increment d'activació, va ser que com més càrrega de memòria hi ha, més activació es presenta en el grup de pacients. El grup de participants controls, respecte el grup de pacients amb EM, va mostrar una major activació en l'àrea frontal medial superior, mentre que els pacients no van mostrar una major activació respecte els controls en cap àrea cerebral específica de les activades. Pel que fa a l'anàlisi

de connectivitat els autors sí que van observar una diferència entre ambdós grups. El grup control va mostrar una major activació entre les àrees prefrontals dorsolaterals dretes i el gir frontal superior, mentre que aquesta interacció significativa no es va observar en el grup de pacients. A diferència dels controls, el grup de pacients va mostrar una major activació les àrees dreta i esquerra del còrtex frontal dorsolateral.

Com hem vist en aquest apartat, en els últims anys s'han desenvolupat una sèrie d'estudis que empren la RMf i altres tècniques de neuroimatge per a establir una possible relació entre el dany cerebral i les alteracions de les funcions motores i cognitives que caracteritzen als pacients amb EM. En aquest sentit, s'han de tenir en compte que hi ha diferències importants entre els estudis motors i els de caire cognitiu. En primer lloc, la majoria dels treballs realitzats amb tasques motores se centren en pacients que han patit una recaiguda (brot), mentre que els estudis cognitius no han tingut en compte aquesta variable. Aquesta diferència pot ser deguda al fet que hi ha una premissa més o menys establerta d'avaluar les funcions cognitives en els pacients amb EM un mes després (com a mínim) des de l'últim brot o recidiva. En segon lloc, una altra diferència entre els estudis cognitius i motors és que la majoria dels primers s'han centrat en una funció cognitiva molt concreta, la memòria de treball, mentre que els estudis motors han avaluat una major diversitat de tasques motores.

Centrant-nos en l'àmbit cognitiu, cal destacar la gran divergència que es troba en els resultats de diferents estudis que avaluen una mateixa funció, com ara la memòria de treball . Aquesta manca d'homogeneïtat és deguda no sols a la diferent metodologia

utilitzada en aquests estudis (diferents formes d'execució de la resposta, diferents tasques d'activació i de control, etc.), sinó també a la mateixa heterogeneïtat que presenten els pacients amb EM. A més, cal tenir en comte que les funcions cognitives tenen una localització més distribuïda o que, com es el cas de la memòria de treball, depenent d'àrees anatòmicament distribuïdes en l'espai i de la seua correcta coordinació per a una correcta execució funcional. En qualsevol cas, d'aquests estudis es pot concloure que els pacients mostren un increment en l'activitat de diferents regions cerebrals que semblen inactives en els subjectes control que porten a terme les mateixes tasques cognitives. Aquestes diferències són especialment destacables a les zones frontals anteriors en el cas de les tasques de memòria de treball. En certs estudis, aquestes activacions addicionals estan relacionades amb una correcta execució de la tasca, la qual cosa permet proposar que tenen una funció compensatòria. D'altra banda, les diferències en el patró d'activitat cerebral entre participants d'EM amb més o menys deteriorament cognitiu han sigut menys estudiades i encara no hi ha una interpretació clara d'aquestes. Estudis futurs de caire cognitiu podrien tenir en compte les diferents metodologies observades en els estudis motors i considerar la possibilitat d'avaluar la implicació de certes variables dependents (fenotips d'EM, anys d'evolució de la malaltia, criteris d'execució de la tasca, etc.) amb les activacions compensatòries observades en RMf així com altres variables de neuroimatge, considerades importants per a entendre el desenvolupament d'una malaltia tant complexa i heterogènia com és l'EM.

3.1 PLANTEJAMENT EXPERIMENTAL

Els experiments inclosos en aquest treball s'adrecen a respondre dues qüestions generals. En primer lloc, ***aclarir quines són les bases anatòmiques implicades en l'execució del PASAT i les funcions cognitives avaluades per la prova, derivant-se d'aquestes premisses anatomofuncionals, i com aquestes variables contribueixen a la correcta execució de la tasca.*** Aquest és no sols un coneixement amb valor científic per si mateix, sinó que a més a més és un pas previ necessari per a identificar el segon objectiu general, ***quin d'aquests factors explica el baix rendiment dels pacients amb EM en aquesta tasca cognitiva.*** Aquestes dues qüestions generals estan presents, encara que amb un diferent pes específic, en gairebé tots i cadascun dels estudis experimentals inclosos en aquest treball. A més a més, tots els experiments presentats estan adreçats a resoldre qüestions més específiques (vegeu la secció objectius 3.2) que, de vegades, s'han anat adaptant al llarg del procés de realització per tal d'incorporar els nous coneixements i canvis de perspectiva que es produeixen en un camp de recerca tan dinàmic com aquest. És per això que en aquesta secció no hi ha una intenció clara d'establir una correspondència directa entre aquestes qüestions de caire general i els estudis experimentals inclosos. Més aviat, el que es pretén en aquest apartat és introduir la lògica que subjau al plantejament experimental global del treball, deixant per a la discussió general la integració detallada dels resultats de cadascun dels estudis inclosos.

Els primers dos estudis van estar dissenyats per a observar les bases anatòmiques implicades en l'execució del PASAT i comparar-les, encara que de forma indirecta, amb una prova de memòria de treball menys influenciada per la velocitat del processament com és el

n-back. Pel fet d'estar centrats en la tasca i no en la malaltia, aquests estudis podrien haver-se portat a terme emprant subjectes sans però, durant la planificació i realització d'aquests treballs, altres estudis van observar activacions compensatòries en els pacients amb EM com un mecanisme que els permetia millorar l'execució de diferents proves motores fins fer-la semblant a subjectes controls. És per això que l'abast d'aquests dos estudis es va ampliar, avaluant també el possible ús de mecanismes semblants de compensació per part dels pacients objecte d'estudi d'aquest treball durant la realització de tasques cognitives.

Cal mencionar que simultàniament, tal com s'ha presentat en la secció introductòria, aquesta mateixa qüestió ha sigut adreçada, de forma més o menys coetània per altres grups de recerca i tots ells han aportat indicis experimentals que els porten a concloure que els pacients amb EM utilitzen aquest tipus de mecanismes compensatoris per tal de millorar la seua execució en tasques cognitives. De tota manera, i des de la nostra perspectiva, aquests treballs presenten una sèrie de mancances metodològiques que fan dubtosa la interpretació d'aquests experiments.

En primer lloc, les diferències metodològiques utilitzades referents a la presentació de la tasca (visual o auditiva) o el registre de resposta utilitzat (vegeu l'apartat introductori 2.4.2 per a la descripció completa dels estudis), fa que els resultats aportats pels diferents autors, siguin difícils de comparar. En segon lloc, certs treballs aporten una mostra de participants molt reduïda. Però, potser, el punt més crític en aquests estudis és que no permeten determinar si la major extensió (és a dir, el major nombre d'àrees activades) que s'observa en els pacients durant la realització de la tasca cognitiva PASAT, tenen un caire realment compensatori, ja que els pacients amb EM avaluats presentaven una execució sensiblement inferior a la

dels seus respectius grups controls. En aquest sentit, i per tal de poder valorar la natura veritablement compensatòria d'aquestes activacions addicionals, el nostre estudi es va portar finalment a terme amb dos grups de participants seleccionats amb molta cura, pacients amb EM amb una correcta execució en les tasques de memòria de treball utilitzada (especialment PASAT i n-back) i un grup de participants voluntaris de similars característiques. D'aquesta manera, a més de ser informatius respecte a les àrees cerebrals implicades en l'execució del PASAT i el n-back, la demostració de l'existència d'activacions compensatòries en pacients amb EM que presenten una execució normal d'aquestes tasques, posa de relleu que aquests mecanismes de plasticitat poden donar lloc a «falsos negatius» quan aquestes proves són emprades sense la informació complementària aportada per la RMf. Per tant, aquests estudis van suggerir una primera direcció per millorar l'ús d'aquesta tasca en l'avaluació en aquest grup de pacients.

En el transcurs d'aquests dos treballs, i comparant-los amb altres semblants, ens vam adonar de l'existència d'un buit respecte d'un aspecte metodològic anteriorment esmentat, i ben important com és el control de l'execució de la tasca dins de l'escàner. De fet, i observant la bibliografia existent en aquest sentit que s'aporta en aquest treball en el punt 2.4.2, es pot observar la diversitat de metodologies utilitzades amb la tasca PASAT. Així doncs, certs treballs de RMf han utilitzat la versió del PASAT amb presentació visual (PVSAT) (Staffen i col·l., 2002), en altres estudis els participants realitzaven respostes obertes dins l'escàner (Audoin i col·l., 2005), i en altres havien d'aixecar el polze cada vegada que la suma corresponia a un criteri establert (Mainero i col·l., 2004). Tenint en compte aquesta diversitat en un punt tan important en tots els estudis científics com és la metodologia, va sorgir la pregunta de com es podia millorar la troba

PASAT en RMf. Aquest treball és el tercer estudi presentat, i es troba en l'actualitat en procés de publicació.

El PASAT és una tasca complexa que té diversos components, entre els quals freqüentment s'inclouen la velocitat del processament de la informació, la memòria de treball, les funcions atencionals i les habilitats de càlcul mental. Però, tal com també apareix reflectit en altres descripcions (Audoin i col·l., 2005), els nostres estudis de neuroimatge indicaven de forma consistent que l'execució del PASAT promou un increment restringit a àrees cerebrals que tradicionalment s'han relacionat amb les funcions de memòria de treball. Això pot ser degut al fet que altres funcions necessàries per a l'execució d'aquesta tasca, com ara l'atenció o la velocitat del processament de la informació, tenen una localització anatòmica menys clara. Alternativament, aquest fet podria ser produït perquè allò que definim com memòria de treball és una funció complexa, que implica una acció coordinada amb altres funcions cognitives que no poden ser separades simplement a partir de l'estudi dels patrons d'activitat cerebral. És per això que possiblement la informació aportada per les tècniques de neuroimatge, com ara la RMf, no siga la més rellevant per a definir quins dominis són avaluats pel PASAT i quina és la seua contribució respecte a l'execució d'aquesta prova. Seguint aquest raonament, la comparació dels patrons d'activitats cerebrals associats a l'execució d'aquesta tasca en subjectes sans i pacients amb EM no seria tampoc la millor estratègia per a esbrinar quin d'aquests factors subjeu al baix rendiment d'aquesta població clínica en el PASAT. Per tant, i tenint en compte aquestes objeccions, l'últim estudi es va realitzar íntegrament en el nivell conductual. En aquest últim treball es pretén donar una resposta més aproximada a dos dels objectius més primordials d'aquest treball, quina és la funció cognitiva alterada en els pacients amb EM que fa que l'execució del PASAT estiga alterada, i

quina prova cognitiva podria suplir el PASAT, ja que la seua execució resulta feixuga per a la majoria dels subjectes avaluats. D'aquesta forma i en tots els estudis exposats i que es discutiran en la part final d'aquest treball, esperem haver donat resposta a cadascun dels objectius i preguntes que s'han anat establint al llarg del temps.

3.2 OBJECTIUS

A partir del plantejament experimental anteriorment exposat, es poden delimitar una sèrie d'objectius específics:

1. Identificar les bases anatòmiques que subjauen a l'execució del PASAT en subjectes sans.
2. Comparar els patrons d'activitat cerebral durant la realització del PASAT en participants sans i amb pacients amb EM que presenten un nivell d'execució similar per tal d'identificar la possible existència d'activacions addicionals i, en conseqüència, poder demostrar la seua funcionalitat compensatòria.
3. Confirmar les bases anatòmiques que subjauen a l'execució del n-back en participats sans.
4. Comparar els patrons d'activitat cerebral durant l'execució del n-back en participants sans i amb pacients amb EM que presenten un nivell d'execució similar per tal d'identificar la possible existència d'activacions addicionals i, en conseqüència, poder demostrar la seua funcionalitat compensatòria. Aquest objectiu permet, a més, delimitar la generalització de les troballes experimentals corresponents a l'objectiu 2.
5. Avaluar de forma sistemàtica i controlada la possibilitat de monitorar la tasca PASAT mitjançant respostes verbals quan aquesta es realitza dins de l'escàner, establint si hi ha o no interferències i/o diferències en el patró cerebral associat a l'execució d'aquesta tasca en funció d'aquest aspecte procedimental (respostes verbals/ respostes subvocals).

6. Identificar els principals dominis cognitius avaluats per la tasca PASAT mitjançant l'estudi de les relacions psicomètriques i l'execució d' aquesta tasca i una sèrie de tasques cognitives que avaluen altres funcions cognitives relacionades.
7. Determinar quin o quins dels dominis cognitius avaluats pel PASAT són responsables de la pitjor execució d'aquesta tasca per part dels pacients amb EM.
8. Establir les condicions experimentals òptimes per a augmentar la sensibilitat d'aquesta tasca en els dèficits cognitius dels pacients amb EM i/o possibles estratègies i tasques alternatives que milloren l'avaluació neuropsicològica d'aquesta població clínica.

**CORTICAL REORGANIZATION DURING PASAT TASK IN MS
PATIENTS WITH PRESERVED WORKING MEMORY FUNCTIONS**

Cristina Forn, Alfonso Barros-Loscertales, Joaquín Escudero,
Vicente Belloch, Salvador Campos, M^a Antonia Parcet, César Ávila.

Adaptat de l'original publicat a Neuroimage. 2006; 31:686-91

ABSTRACT

Cortical reorganization in multiple sclerosis (MS) is defined as a compensatory mechanism which requires MS patients to overactivate specific brain areas in order to perform the task as controls. To investigate this process with the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) task, we selected 15 MS patients who performed the PASAT task within-normal limits and 10 healthy controls. Once selected, we used functional Magnetic Resonance imaging (fMRI) to investigate brain areas involved in PASAT performance in both groups. Results showed that the task activated the left frontal (BA6 and 9) and parietal cortex (BA7 and 40) in both groups, but MS patients showed a stronger activation in the left prefrontal cortex (BA9, 44 and 45) when compared with controls. These results confirmed those obtained post-hoc by Audoin et al. (2005a), and we interpreted this as showing true cortical reorganization.

INTRODUCTION

Cognitive dysfunctions are frequent among multiple sclerosis (MS) patients (Beatty et al., 1990). Indeed, the estimated prevalence in MS patients of these alterations ranges from 30 to 70%, with attention, working and recent memory and executive functions being the abilities most frequently impaired (Rao et al., 1991). The Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) is a measure of cognitive function that involves several cognitive functions such as auditory information processing, speed and flexibility, working memory and calculation. Typically, the PASAT task is hard for healthy subjects (Roman et al., 1991), but more so for MS patients (Nagels et al., 2005). This task is repeatable and serves to monitor cognitive decline in these patients. The measure has been widely used in MS studies during the last decade, and is included as one of the three measures of Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC; Kalkers et al., 2000).

There are several studies that evaluated the correlation between lesion load using conventional magnetic resonance imaging (MRI) and cognitive functions (Arnett et al., 1994; Camp et al., 1999; Benedict et al., 2002, 2005), although, the relationship is yet to be examined. This correlation is moderate, and other authors have revealed a clear discrepancy between lesional load and the severity of the cognitive symptomatology (Fulton et al., 1999). In other words, MS patients with a high lesional load did not necessarily show poorer cognitive performance. The reason for this miscorrelation is not clear, probably because this is probable that multiple factors underlie this weak relation. One of it, has been proposed that it could be related to the reorganizational abilities of the CNS. That is, cognitive decline was not related to lesional load because MS patients differed in the ability to recruit resources from other brain areas which are not primarily required for performing the task. In this way, in recent years, several studies involving functional magnetic resonance imaging (fMRI) procedures have shown that MS patients presented a higher degree of activation than their corresponding control groups when performing motor (see Lee et al., 2000; Reddy et al., 2000; Rocca et al., 2003) or working memory tasks (Staffen et al., 2002; Hillary et al., 2003; Audoin et al., 2003, 2005b; Penner et al., 2003; Mainero et al., 2004; Wishart et al., 2004). These studies have revealed that MS patients and controls used different brain areas to perform the same cognitive or motor task.

Some of these studies designed to investigate compensatory mechanisms have employed the PASAT task. However, they were heterogeneous in different aspects such as the presentation of stimuli, the response required, and the sample employed (see Table 1). One of the most important aspects is that, in most of the studies, the control group performed better in the PASAT test than the MS group. Although in some studies the difference was not statistically significant perhaps because of the reduced number of subjects, the lack of restriction due to poor performance in the PASAT test may lead to some patients dedicating resources to different cognitive processes than those required to perform this task (i.e. error processing, self-criticism, etc.). All these differences raise doubts as to whether we may interpret differences between groups as really compensatory mechanisms (Audoin et al, 2005b). This study investigated post-hoc this issue subdividing MS patients according to their performance on the PASAT task to identify what they called real cortical reorganization. The comparison of this subgroup of 9 MS patients with within-normal limits performance on the PASAT revealed larger activations on BA 44, 45 and 46 in the patient group, confirming previous results (Audoin et al., 2003).

In the present study, we studied brain areas involved in performance of PASAT test in MS patients and healthy controls. MS patients were required to perform the PASAT test and other working memory tasks within normal limits. With this approach, we wanted to ensure that brain activation differences could not be attributed to performance differences between groups, and could represent compensatory mechanisms.

Table 1. Summary of previous fMRI studies with the PASAT

	Staffen et al., 2002	Audoain et al., 2003	Mainero et al. 2003	Audoain et al. 2005
Patients	21 MS	10 CISSMS	22 MS	9 CISSMS
PASAT Modality	Visual	Auditive	Auditive	Auditive
Control task	Rest	Repetition	Rest	Repetition
Response	Silent	Aloud	Silent and raising hand when sum=10	Aloud
Difference in PASAT scores between patients and controls	-0.058 (Z-score)	+6.9	+21.4*	+3.02
MS>Controls	BA 6R 9R 39(L)	BA10 (RL), 45-46(RL) Cerebellum R	BA45 46 47 6 40 21 22 3 2	BA44 (R) 45-46(L) Cerebellum
Controls>MS	BA32 R			

*This study reported data of a subgroup of 12 patients with scores on PASAT within 2 SD of the mean, but the obtained differences were not given in detail.

METHODS

Participants

Fifteen right-handed patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (eleven females) according to Poser criteria (Poser et al., 1983) and 10 healthy age-matched controls (5 females) with no history of psychiatric or neurological illness were initially selected for the study. Mean age was 32,73 (\pm 8.53) for patients (range 22-47) and 31.10 (\pm 5.30) for controls (range 22-40). Patients had stable disease course (in remission period) and scores on the Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke 1983) ranged from 0 to 4 (mean 2,13 \pm 1,76).

All participants completed an extended neuropsychological battery that included the PASAT test. As an inclusion criterion to guarantee a good performance in this task, all participants were required to obtain scores greater than 1 standard deviation (SD) below the mean in the PASAT 3 seconds (based on scores given by Rao and taking into account education level). Before functional neuroimaging, subjects were carefully instructed doing a similar control and activation task, extra practice was given at the participant's request. Once the task was finished, we asked participants about problems during execution. Stimulus presentation rates of the PASAT test were adapted for MS patients by Rao (1990). The subjects heard a sequence of numbers, ranging from one to nine, at a rate of one number every 3 seconds, and were instructed to add the first number to the second, the second to the third, and so on. They calculated the sum of the last two numbers and responded aloud. We considered the total individual raw scores, following the normative data established by Rao (1990). The cut-off scores were 39 and 37 for participants with more and less than twelve years of education, respectively. Once selected, all subjects signed a written consent to the protocol approved by the local ethics committee of the Hospital General de Castelló.

Neuropsychological testing

All participants underwent an extensive battery of neuropsychological tests exploring the following domains: verbal intelligence (Vocabulary subtest of WAIS-III); manipulative intelligence (Block Design subtest of WAIS-III); working memory (PASAT, N-Back task and Digits Backwards of the WAIS-III); immediate verbal memory (Digit Span subtest from WAIS III); verbal learning and delayed recall (TAVEC [Benedict et al., 1998]) a Spanish version of the California Verbal Learning Test; CVLT); visuospatial learning and delayed recall (10/36 Spatial Recall Test; SPART); sustained attention and concentration (Symbol Digit Modalities Test; SDMT); executive functions (word list generation test; WLGT) and depression (Beck depression inventory; BDI).

fMRI acquisition

Subjects were explored on a 1.5 T Signa CV (General Electric, Milwaukee, WI) using single-shot gradient-echo EPI sequence (TE=50; TR=3000; NEX= 1; FOV= 24 cm; matrix = 128 x 128; 12 slices of 5 mm thickness with 2 mm of interslice gap). The 12 slices were

acquired in the axial plane parallel to the AC-PC line from bottom to top, providing coverage of the entire brain. A morphological volumetric sagittal 3-D FSPGR (TR/TE 11/4,2; NEX= 1; FOV 24x24 cm; matrix = 256x256x124; 1.2 mm-thick) was also acquired to superimpose statistical maps.

Subjects performed the working memory and control tasks while lying supine in the scanner. The series of stimuli were delivered using a computer running Cool Edit Pro v1.2 software (Syntrillium Software Corporation, Phoenix, AZ). Foam cushioning and tape were used to immobilise the head within the coil to minimise motion degradation. Auditory stimuli were presented to subjects through fMRI compatible headphones VisuaStim (Resonance Technologies, Inc). Sound volume was adjusted so that each participant could hear the stimuli properly. All subjects received identical training in task performance prior to scanning.

PASAT was administered consecutively using a design with 6 blocks of 1 minute: 3 for the control condition and 3 for the activation condition. In the PASAT task, a 1-digit number between 1 and 9 was presented every 3 seconds (19 stimuli per block). During the control condition, participants were instructed to repeat silently the last number heard. During the activation condition, they performed the PASAT task, that is, they had to sum silently the last two numbers heard.

fMRI data analysis

Functional MRI images were processed using Brain Voyager software (version QX, University of Maastricht, Maastricht). After discarding the first two volumes, scans of each individual were realigned to the first scan, slice-time corrected and subsequently co-registered to the anatomical images manually normalized into Talairach space (Talairach and Tournoux, 1988) and resampled into 3-mm isotropic voxels. A 8-mm FWHM Gaussian kernel was used to spatially smooth the data before the group analysis was carried out.

Model estimation was convolved with canonical haemodynamic response function at a fixed effects level based on the General Lineal Model (GLM). Random effects analyses (RFX) were performed at a second stage for every contrast according to the proposed

hypotheses. Group activation related to the task were obtained from a one sample t-test ($p < 0.005$, uncorrected). Differential activation contrasts in the experimental task between controls and MS patients were tested with a two-sample t-test ($p < 0.005$, uncorrected). Activations were studied based on a minimum cluster size automatically defined by the software. Within each cluster of statistical significance, average t-test and significance value were determined, and their location was expressed in terms of gravitational x, y and z coordinates.

RESULTS

Table 2 shows mean scores on neuropsychological tests for MS patients and healthy controls. Comparison between groups revealed differences in 30-minute recall [$t(23) = 2.39$, $p < 0.03$], and in the WLG test [$t(23) = 2.22$, $p < 0.04$]. Importantly for the present study, no differences between groups were observed in working memory tasks such as PASAT and N-Back. Further, MS patients showed better performance in Digits Backwards span of WAIS III than healthy controls [$t(23) = 2.50$, $p < 0.02$].

None of the participants manifested problems or difficulties during performance of the PASAT task over scanning sessions. Table 3 (and Figure 1) show brain areas activated during execution of the PASAT for both groups. Activation for controls (greater in the left than in the right hemisphere, with the main focus) were observed on the SMA and precentral gyrus (BA 6), the dorsolateral prefrontal cortex (BA 9), the parietal cortex (BA 7 and 40), and ventral occipital/lingual gyrus. Activations in the right hemisphere were circumscribed to the SMA and precentral gyrus (BA6), and the lingual gyrus (BA18). Activations of MS patients were wider and stronger than controls, additionally including activations in the left dorsolateral prefrontal cortex (BA44, and 45), the right dorsolateral prefrontal cortex (BA 9), the right insula, and the right parietal lobe (see Table 3)

Figure 1. Functional activation patterns for the PASAT task for the control group. Images are presented with left as right, according to radiological convention.

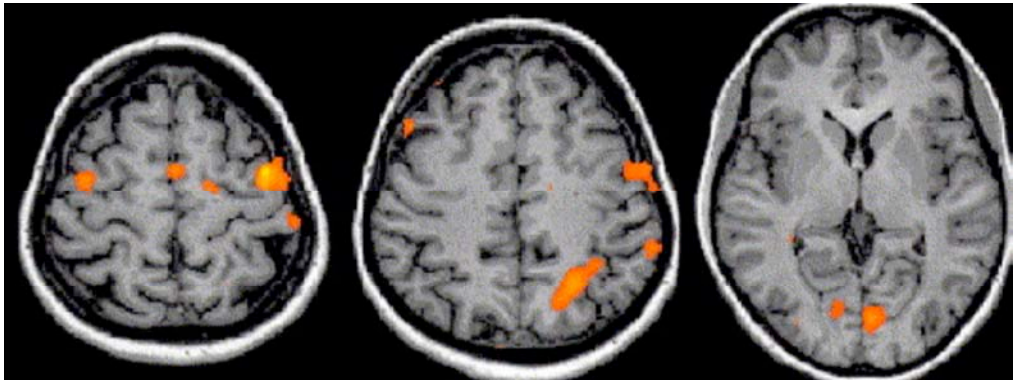


Table 2. Descriptive statistics of cognitive tasks for patients; 15 patients with multiple sclerosis and 10 healthy controls

	Controls	MS patients
Education (yrs)	14.6 (3.27)	12.20 (3.21)
Vocabulary (subtest WAIS III)	12 (4)	10.26 (1.62)
Block design (subtest WAIS III)	11.80 (3.52)	10.40 (2.77)
Beck depression inventory (BDI).	6.80 (3.67)	9.20 (5.55)
Digits Forward (subtest WAIS III)	9.50 (2.06)	9.33 (1.63)
Digits Backwards (subtest WAIS III)	5.70 (1.15)	7.06 (1.43)*
Long term verbal recall (CVLT)	14.70 (1.15)	12.80 (2.51)*
Long term recognition (CVLT)	15.60 (0.96)	14.73 (1.27)
Spatial recall test (SPART)/total correct responses	20.40 (6.68)	22,20 (5,18)
Spatial recall test (SPART)/total correct responses delayed recall	8.20 (1.39)	8.20 (1.61)
Attention/concentration Symbol digit modalities test (SDMT)	58.80 (10.30)	53.13 (13.37)
Executive functions Word list generation (WLG)	46.60 (15.47)	33.26 (12.27)*
Working memory 1 N-Back task hits	9.70 (0.48)	9.86 (0.35)
Working memory 2 N-Back task hits	9.60 (0.51)	9.26 (0.96)
Working memory 3 N-Back task hits	7.50 (2.06)	6.80 (1.08)
Working memory Paced serial addition test (PASAT) 3 sec.	50.40 (4.83)	47.93 (6.26)
Working memory Paced serial addition test (PASAT) 2 sec.	37.40 (5.31)	34.53 (9.32)

Abbreviations used: MS, multiple sclerosis; WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale-III; CVLT California Verbal Learning Test.

* $p < 0.05$ by unpaired t test

Comparisons between groups only revealed that MS patients showed greater activation than controls in the left middle and inferior frontal cortex (BA 45 44, and 9) (see Figure 2).

Table 3. Within-group analysis (one-sample t test, Brain Voyager). Location of brain regions showing significant activation in 15 patients with multiple sclerosis and 10 healthy controls during PASAT task.

Brain area	MS patients					Controls				
	x	y	z	t	p	x	y	z	t	p
Supplementary motor area BA 6	0	1	52	4,90	0,001	0	0	58	4.06	0.003
Left middle frontal gyrus BA 6	-18	-8	58	4,82	0,001	-16	-9	57	4.22	0.002
Right middle frontal gyrus BA 6	26	-6	61	3,97	0,002					
Left middle frontal gyrus BA 9	-28	33	25	4,71	0,001	-47	37	34	4.47	0.002
Left inferior frontal gyrus BA 44	-45	16	14	4,17	0,001					
Left inferior frontal gyrus BA 45	-52	18	10	4,17	0,001					
Right middle frontal gyrus BA 9	35	25	31	3,60	0,003					
Right insula BA 13	36	13	13	3,35	0,004					
Left superior parietal lobule BA 7	-24	-65	44	4,41	0,001	-10	-67	52	4.35	0.002
Left inferior parietal lobule BA 40	-44	-37	41	4,60	0,001	-35	-45	45	4	0.003
Right precentral gyrus BA 6						43	-8	61	4.40	0.002
Right parietal lobe precuneus BA 19	31	-69	35	3,85	0,002					
Right posterior cingulate BA 30	22	-64	6	3,68	0,003					
Left lingual gyrus BA 18	-5	-82	3	3,70	0,003					
Left cuneus BA 18	-21	-66	18	3,87	0,002	-14	-84	12	4.24	0.002
Right Lingual gyrus (BA 18)						13	-80	3	3.85	0.004

Abbreviations used: MS, multiple sclerosis; BA, Brodmann areas; t, significant t value for each cluster; p, significant p value for each cluster; x,y,z, Talairach coordinates.

* for statistical analysis see the text.

Figure 2. Relative increases in cortical activation of MS patients comparison to healthy controls. Images are presented with left as right, according to radiological convention.



DISCUSSION

This study has shown that small changes in the brain areas activated by the PASAT task are detectable in MS patients with no deficits in performance on these tasks, thus suggesting that functional reorganization of the cortex precedes cognitive decline of working memory. This study investigated truly compensatory mechanisms during performance of the PASAT in a group of MS patients that executed the task like a general population. Neuropsychological assessment has revealed that none of the MS patients had significant deficits in working memory tasks. MS patients only reported differences in the WLG, a semantic verbal fluency test that serves to evaluate spontaneous production, and in free recall of verbal information. None of these deficits directly involves working memory functions. Scores on the PASAT task outside the scanner of all the MS patients and controls were not less than one standard deviation below the mean following Rao's criteria. Importantly, the performance of MS patients in other tasks such as N-Back, PASAT (2 seconds) and Digits Backwards of the WAIS was not significantly different from controls.

We may conclude from neuropsychological data that working memory functions of these patients were preserved and not different from controls.

Brain areas involved in the PASAT in healthy subjects depended mainly on left frontal (BA6 and 9) and parietal areas (BA7 and 40), with some activations in the right hemisphere (BA6) also being important. These areas are relevant to perform verbal working memory tasks. In this sense, BA 6 has shown a bilateral activation in selected and sustained attentional tasks. Likewise, bilateral activation of this area has been related to decision making subprocess in working memory independently of the task (verbal or spatial) (Cabeza & Nyberg, 2000). The left prefrontal-dorsal region (BA 9) is recruited during the maintenance of information. Both areas have previously been reported as parts of the central executive system of working memory (D'Esposito et al., 2000; Petrides et al., 1993).

Parietal left cortex (BA 7 and 40) was proposed to be involved in storage processes, in contrast to maintenance/rehearsal processes thought to be subserved by the prefrontal cortex. Exactly, posterior parietal cortex participates in phonological storage (Awh et al., 1996; Paulesu et al., 1993), while left ventral prefrontal cortex (BA 44, Broca's area) is involved in subvocal rehearsal. Moreover, parietal BA 7 has also shown activations during arithmetical tasks (Audoin et al., 2003). Although we did not use a visual task, we also found activation in the occipital visual cortex (BA 17 and 18). These results have been obtained in previous studies with auditive working memory tasks (Audoin et al., 2005a b; Wishart et al., 2004), and are probably related to visual representation of numbers.

Before turning to the results of this study, some comments are necessary in order to compare our procedure with those used previously (see Table 1). As in most of the previous other studies, we used an auditive version of the PASAT that resembled the original task. A visual version of the PASAT, called PVSAT, had the advantage of suppressing the interference between scanner noise and auditory stimuli (Staffen et al, 2002). However, the PVSAT was an easy task because visual entry of stimuli removed the interference between output and input modalities, leading to better performance (Fos et al, 2000). Hence, it is obvious that probably, PVSAT may involve different cognitive components, which raises doubts about its validity for investigating brain areas involved in the differences between MS patients and controls.

A second relevant difference between previous studies was the control task: in the studies by Audoin et al (2003, 2005b), the control task was repetition whereas in the others it was rest (Mainero et al., 2004; Staffen et al., 2002). Several researchers have criticized the use of resting as a control task because this may increase the likelihood that subjects will engage in unsolicited cognitive activities that may confound results (Chein & Schneider, 2003).

The third relevant difference with previous studies was the required response. Like Staffen et al. (2002), we preferred not to directly control performance of the task and instruct participants to do it silently. Once the task was finished, we asked participants about problems during execution. Mainero et al. (2004) instructed subjects to perform the task silently and raise their finger whenever the sum equalled 10. This approach avoided problems of responding aloud, but increased the difficulty of the task, converting it in a dual-task situation. Using a strategy more similar to the PASAT, Audoin et al. (2003, 2005b) instructed subjects to respond aloud. Clearly, obtaining high-quality functional images while subjects speak in the scanner would be very desirable in using fMRI. However, the risk of movement artefacts and magnetic susceptibility artifacts associated with speech has been prohibitive. As a result, there have been few fMRI studies in which tasks involving spoken verbal responses have been attempted and fewer still in which the effects of speaking in the scanner have been examined systematically (see Birn et al., 1999; de Zubicaray et al., 2001; Palmer et al., 2001). These studies have given support to the use of overt verbal responses with event-related designs, but less information exists in fMRI blocked designs. However, the resemblance between the results obtained by Audoin and those obtained in the present study seems to suggest that responding aloud did not yield different results than responding silently.

Firstly, brain activation in healthy control group were observed in areas recruited usually during working memory (WM) task. The second aspect in common with the results offered by Audoin et al. (2005b) refers the comparison between groups. Specifically, the control did not reveal any hyperactivation in relation to the patients group (see also Staffen et al., 2002). In contrast, patients displayed hyperactivation in the areas adjacent to those engaged in the (working memory) WM (BA 9, 44 and 45). These areas require true brain reorganization and greater engagement of cognitive resources in MS patients to achieve a level of execution in such tasks which can match that of the control group. The fact that the 44/45 area is part of Broca's area means that it has a role in language production, whereas the BA 9 forms part of the network involved in verbal working memory with a

function which is debated to be only one of manipulating information (D'Esposito et al., 1999; Postle et al., 1999; Rypma et al., 2002) or of manipulating and monitoring information (Jha and McCarthy, 2000; Veltman et al., 2003; Zarahn et al., 2000).

To the other hand, activations observed for us are lateralized to the left hemisphere while the results obtained by Audoin et al (2005b) were more bilaterally. Furthermore, the reorganization observed in patients group was also in right hemisphere, while Audoin et al. observed cortical activation in patients compared to controls in right side (BA 44).

In summary, the PASAT task required different cognitive mechanisms (sustained attention, processing speed, mental arithmetic and working memory) and showed different cortical activations. Prefrontal activations are engaged in sustained attention, and executive processes (left BA 6 and 9), whereas the left parietal cortex (BA7 and 40) is involved in storage. Contrary to the results of other working memory tasks such as the N-Back, activations were strongly lateralized on the left hemisphere. Imaging studies have previously demonstrated that bilateral parietal regions are engaged when verbal information has to be recalled from short-term memory (D'Esposito et al., 1998; Henson et al., 2000; Jonides & Smith, 1997). Whereas the left parietal cortex has been claimed to be the verbal short-term store (Jonides et al, 1998; Paulesu et al., 1993), the role of the right parietal cortex is more related to the necessity of spatial processing in some verbal working memory tasks (Ravizza et al., 2005). The absence of spatial processing in the PASAT task would explain the lack of activation in the right parietal cortex.

To sum up, the present results show that, at least at certain moments during the course of their illness, MS patients are able to compensate for the impact of their lesions in the encephalic white/gray matter by calling on cognitive resources from other frontal brain areas adjacent to those which are essential to a particular mental operation. The diffuse damage to white matter characteristic of MS would hinder the execution of distributed cognitive tasks that require connectivity between various separate brain areas, such as working memory. Hyperactivation in areas related to executive control would be the compensatory response to this axonal injury (Audoin et al., 2005b). Like this, the concordance between these results and those obtained by Audoin et al. (2005b) should be stressed, taking note that the main difference between the two studies lies in the type of response (silent or aloud). These results are also congruent with those recently obtained in patients at the very early stage of MS, showing a brain reorganization inside the working memory network, with a decrease in

functional connectivity affecting connections linking the left lateral prefrontal cortex to the anterior cingulate cortex (ACC) (Au Duong et al., 2005).

More studies are necessary to confirm the PASAT test sensibility in MS patients and the possible altered disfunctions between WM areas.

REFERENCES

Arnett, P.A., Rao, S.M., Bernardin, L., Grafman, J., Yetkin, F.Z., et al., 1994. Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin card sorting test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 44, 420-425.

Au Duong, M.V., Audoin, B., Boulanouar, K., Ibarrola, D., Malikova, I., et al., 2005. Altered functional connectivity related to white matter changes inside the working memory network at the very early stage of MS. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* [ahead of print].

Audoin, B., Ibarrola, D., Au Duong, M.V., Pelletier, J., Confort-Gouny, S., et al., 2005a. Functional MRI study of PASAT in normal subjects. *MAGMA* 18: 96-102.

Audoin, B., Ibarrola, D., Ranjeva, J.P., Confort-Gouny, S., Malikova, I., et al., 2003. Compensatory cortical activation observed by fMRI during cognitive task at the earliest stage of MS. *Hum Brain Mapp.* 20: 51-58.

Audoin, B., My Van, A.D., Ranjeva, J.P., Ibarrola, D., Malikova, I., et al., 2005b. Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 24: 216-228.

Awh, E., Jonides, J., Smith, E.E., Schumacher, E.H., Koppe, R.A., et al., 1996. Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory: evidence from PET. *Psychol Sci.* 7: 25-31.

Beatty, W.W., Goodkin, D.E., Hertsgaard, D., Monson, N., 1990. Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. Do diagnostic type, disease duration, and disability matter?. *Arch. Neurol.* 47: 305-308.

Benedict, R.H., Zivadinov, R., Carone, D.A., Weinstock-Guttman, B., Gaines, J., et al., 2005. Regional lobar atrophy predicts memory impairment in multiple sclerosis. *AJNR Am J. Neuroradiol*, 26: 1824-1831.

- Benedict, M.J., Alejandre, M.A., 1998. Test de aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC). Madrid: TEA.
- Benedict, R.H., Bakshi, R., Simon, JH, Priore, R., Miller, C., et al., 2002. Frontal lobe cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14: 44-51.
- Birn, R.M., Bandettini, P.A., Cox, R.W., Jesmanowicz, A., Shaker, R., 1998. Magnetic field changes in the human brain due to swallowing or speaking. *Magn Reson Med*. 40: 55-60.
- Cabeza, R., Nyberg, L., 2000. Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 12 : 1-47
- Chein, J.M., and Schneider, W., 2003. Designing effective fMRI experiments. In: J. Grafman and IH Robertson (Eds), *Handbook of neuropsychology: Vol. 9. Plasticity and rehabilitation*. Elsevier: Amsterdam, pp. 299-326.
- D'Esposito, M., Aguirre, G.K., Karahn, E., Ballard, D., Shin, R.K., et al., 1998. Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Brain Res Cogn* 7: 1-13.
- D'Esposito, M., Detre, J.A., Alsop, D.C., Shin, R.K., Atlas. S., et al., 1995. The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature* 378: 279-281.
- D'Esposito, M., Postle, B.R., Ballard, D., Lease, J., 1999. Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. *Brain Cogn*, 412: 66-86.
- D'Esposito, M., Postle, B.R., Rypma, B., 2000. Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp. Brain Res* 133: 3-11.
- De Zubicaray, G.I., Wilson, S.J., McMahon, K.L., Muthiah, S., 2001. The semantic interference effect in the picture-word paradigm: an event-related fMRI study employing overt responses. *Hum Brain Mapp*. 14: 218-227.
- Fos L.A., Greve, K.W., South M.B., Mathias, C., Benefield H., 2000. Paced visual serial addition test: an alternative measure of information processing speed. *Appl Neuropsychologia* 9: 97-113.
- Fulton, J.C., Grossman, R.I., Udupa, J., Mannon, L.J., Grossman, M., et al., 1999. MR lesion load and cognitive function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR* 20: 1951-5.
- Henson RN, Burgess N, Frith CD. 2000. Recoding, storage, rehearsal and grouping in verbal short-term memory: an fMRI study. *Neuropsychologia*. 38:426-440.

- Hillary, F.G, Chiaravalloti, N.D., Ricker, J.H., Steffener, J., Bly, B.M., et al., 2003. An investigation of working memory rehearsal in multiple sclerosis using fMRI. 2003. *J Clin Exp Neuropsychol.* 25: 965-978.
- Jha, A.P., McCarthy, G., 2000. The influence of memory load upon delay-interval activity in a working-memory task: an event-related functional MRI study. *J Cogn Neurosci.* 2: 90-105.
- Jonides, J., Schumacher, E.H., Smith, E.E., Koeppe, R.A., Awh, E., et al., 1998. The role of parietal cortex in verbal working memory. *J Neurosci.* 18: 5026-5034.
- Jonides, J., Smith, E., 1997. Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature* 386: 604-608.
- Kalkers, N.F., de Groot, V., Lazeron, R.H.C., Killestein, J., Adèr, H.J., et al., 2000. MS Functional Composite. Relation to disease phenotype and disability strata. *Neurology* 54: 1233-1239.
- Kurtzke, J.F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33: 1444-1452.
- Lee, M., Reddy, H., Johansen-Berg, H., Pendlebury, S., Jenkinson, M., et al., 2000. The motor cortex shows adaptive functional changes to brain injury from multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 47: 606-613.
- Mainero, C., Caramia, F., Pozzilli, C., Pisan, A., Pestalozza, I., et al., 2004. fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory task in multiple sclerosis. *Neuroimage* 21: 858-867.
- Manoach, D.S., Schlag, G., Siewert, B., Darby, D.G., Bly, B.M., et al., 1997. Prefrontal cortex fMRI signal changes are correlated with working memory load. *Neuroreport*, 8:545-549.
- Nagels, G., Geentjens, L., Kos, D., Vleugels, L., D'Hooghe, M.B., et al., 2005. Paced visual serial addition test in multiple sclerosis. *Clinical Neurol Neurosurg* 107: 218-222.
- Owen, A.M., Herrod, N.J., Menon, D.K., Clark, J.C., Downey, S.P., et al., 1999. Redefining the functional organization of working memory processes within human lateral prefrontal cortex. *Eur. J Neurosci*, 11: 567-574.
- Palmer, E.D., Rosen, H.J., Ojemann, J.G., Buckner, R.L., Kelley, W.M., et al., 2001. An event-related fMRI study of overt and covert word stem completion. *Neuroimage* 14:182-193.
- Paulesu, E., Frith, C.D., Frackowiak, R.S., 1993. The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 362: 342-345.

- Penner, I.K., Rausch, M., Kappos, L., Opwis, K., Radü, E.W., 2003. Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *J Neurol.* 250: 461-472.
- Petrides, M., Alivisatos, B., Meyer, E., Evans, A.C., 1993. Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory task. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 878-882.
- Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L., McDonald, W.I., Davis, F.A., et al., 1983. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 13: 227-231.
- Postle, B.R., Berger, J.S., D'Esposito, M., 1999. Functional neuroanatomical double dissociation of mnemonic and executive control processes contributing to working memory performance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 96: 12959-12964.
- Rao, S.M. 1990. Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test in multiple sclerosis. Medical College of Wisconsin: Milwaukee. WI.
- Rao, S.M., Leo, G.J., Bernardin, L., Underzagt, F., 1991. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 41: 685-691.
- Ravizza, S.M., Behrmann, M., Fiez, J.A., 2005. Right parietal contributions to verbal working memory: Spatial or executive? *Neuropsychologia* [ahead of print].
- Reddy, H., Narayanan, S., Arnoutelis, R., Jenkinson, M., Antel, J., et al., 2000. Evidence for adaptative functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis. *Brain* 123: 2314-2320.
- Rocca, M.A., Pagani, E., Ghezzi, A., Falini, A., Zaffaroni, M., et al., 2003. Functional cortical changes in patients with multiple sclerosis and nonspecific findings on conventional magnetic resonance imaging scans of the brain. *Neuroimage* 19: 826-836.
- Roman, D.D., Edwall, G.E., Buchanan, R.J., Patton, J.H., 1991. Extended norms for the paced auditory serial addition task. *The Clinical Neuropsychologist.* 5: 33-40.
- Rypma, B., Berger, J.S., D'Esposito, M., 2002. The influence of working-memory demand and subject performance on prefrontal cortical activity. *J Cogn Neurosci.* 14: 721-31.
- Staffen, W., Mair, A., Zauner, H., Unterrainer, J., Niederhofer, H., et al., 2002. Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain* 125: 1275-1282.

Talairach, J., Tournoux, P., 1998. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system an approach to medical cerebral imaging. Stuttgart: Thieme.

Veltman, D.J., Rombouts, S.A., Dolan, R.J. 2003. Maintenance versus manipulation in verbal working memory revisited: an fMRI study. *Neuroimage* 18:247-56.

Wishart, H.A., Saykin, A.J., McDonald, B.C., Mamourian, A.C., Flashman, L.A., et al., 2004. Brain activation patterns associated with working memory in relapsing-remitting MS. *Neurology* 62: 234-238.

Zarahn, E., Aguirre, G., D'Esposito, M., 2000. Replication and further studies of neural mechanisms of spatial mnemonic processing in humans. *Brain Res Cogn Brain Res.* 9: 1-1

**COMPENSATORY ACTIVATIONS IN PATIENTS WITH MULTIPLE
SCLEROSIS DURING PRESERVED PERFORMANCE ON THE
AUDITORY N-BACK TASK**

Cristina Forn , Alfonso Barros-Loscertales, Joaquín Escudero , Vicente
Belloch , Salvador Campos, Maria Antònia Parcet , César Ávila

Adaptat del original acceptat a Human Brain Mapping (en procés de
publicació)

ABSTRACT

Recent fMRI studies have suggested that multiple sclerosis (MS) patients show adaptive cortical changes (i.e., compensatory mechanisms) during motor and cognitive tasks to limit the clinical impact of tissue injury. In this study, we investigated the activation pattern during the auditory n-back working memory (WM) paradigm in a group of 17 MS patients and 10 healthy controls with preserved performance in WM tasks. Compared with healthy controls, MS patients showed significantly greater bilateral activation in prefrontal cortex (BA 44), and the insula. These findings were similar to those obtained in previous studies showing that compensatory mechanisms during WM tasks in MS may be based on the use of prefrontal areas adjacent to those involved in the task.

INTRODUCTION

Neuropsychological impairment is a common feature of multiple sclerosis (MS) patients. Recent research indicates that cognitive dysfunction may be evident in 40-60% of individuals with MS (Rao et al., 1991). This basically affects working and episodic memory, attention and concentration, speed of processing and executive control. The progression of the cognitive impairment in MS patients is heterogeneous and with wide variability (Amato et al., 2001). In recent years, research has noted that cerebral atrophy and lesion load are thought to be mainly responsible for this decline (Benedict et al., 2004); Lazeron et al., 2005); Tedeschi et al., 2005), but it is also important to consider the ability of the patient to reorganize cortically brain areas responsible for these functions.

Many of these studies have used the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) to demonstrate these reorganizational activations in MS patients. The PASAT is currently viewed as one of the most important measures of cognitive dysfunctions in MS (Kalkers et al., 2000) and has been included in the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological test (BRB-N) for multiple sclerosis (Rao, 1990) and in the Multiple Sclerosis Functional Composite Scale (MFCS) (Cutter et al., 1999) as a neurological screening measure for cognitive deficits in MS. Recent studies using complex cognitive tasks have highlighted the importance of controlling performance to interpret fMRI differences between MS patients and controls as compensatory mechanisms (Audoin et al., (2005; Forn et al., 2006). When neither group differed in performance of the PASAT, these studies converged to show that compensatory mechanisms were circumscribed to left frontal areas adjacent to those responsible for controlling the task. One of the problems of interpreting PASAT results is the complexity of the task due to the involvement of different cognitive functions such as working memory (WM), mathematics, and speed of processing.

Due to the fact that MS patients typically show WM deficits (Lengenfelder et al., 2003), other fMRI studies have used the n-back paradigm to investigate compensatory activations in MS (Penner et al., 2003; Sweet et al., 2004; 2006; Wishart et al., 2004). Three studies investigated differences using a visual version of the n-back task, but only one used the auditory version. Sensorial modality may be a relevant factor, as a recent study has revealed a greater activation of left posterior parietal cortex during the visual version of the two-back task, and a greater activation on the left dorsolateral prefrontal cortex during the auditory version of the same task (Crottaz-Herbette et al., 2004). As differences between MS patients and controls during the

auditory version of the PASAT task were circumscribed to the prefrontal cortex, perhaps the auditory version of the n-back task would be a better alternative to investigate differences between groups. Another important consideration for using auditory stimuli is that clinical and subclinical impairments in visual functions are common in MS patients, which may confound the interpretation of observed changes in activation (Wei et al., 2004).

The principal goal of the present study is to compare brain activations between healthy controls and MS patients with preserved WM functions during the two-back task. Previous fMRI studies with MS patients did not specifically require participants to have preserved WM functions. Three that used the visual version of the n-back task did not find performance differences between groups (Penner et al., 2003; Sweet et al., 2004), but the only one to use an auditory version of the task obtained a between-group difference of 7.6% (Wishart et al., 2004). This difference was not significant because of the reduced sample, but the elevated standard deviation in the patient group did not ensure that all the patients performed the task correctly. By selecting patients with preserved WM functions, we ensured that brain activation differences could not be attributed to performance differences between groups and could represent really compensatory mechanisms. Consistently with previous results with the PASAT task using a similar methodology (Audoin et al., 2005; Forn et al., 2006), and given that n-back tasks typically activate bilaterally the dorsolateral prefrontal cortex (Owen et al., 2005), we hypothesized that MS patients would activate these prefrontal areas more than controls.

MATERIALS AND METHODS

Participants

Participants were 10 healthy age-matched controls (5 females) with no history of psychiatric or neurological disorders and 17 relapsing-remitting MS patients (12 females) according to the criteria of Poser et al. (1983). All patients were in remission period and were assessed using the Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke, 1983) with scores ranging from 0 to 4 (mean, 1.65 ± 1.75). Groups did not differ in age, gender, education, or IQ (Table I). Patients and controls were selected following next inclusion criteria in WM performance: a score greater than one standard deviation below the mean in the backward digit task of the WAIS (based on the Spanish norms (Weschler, 2001); in the absence of formal validation of the n-back task, we included subjects who showed a performance over 70% (i.e., less than three errors over 10 trials) and less than 6% of commission errors (i.e., less than three errors over 50 trials); and a score greater than one standard deviation below the mean in the PASAT 3 s (based on scores given by Rao, 1990 and taking into account education level). All participants gave their informed consent to their participation in this study.

Neuropsychological Testing

Participants underwent an extensive battery of neuropsychological test to explore the following domains: vocabulary and block subtests from of the Weschsler Adult Intelligence Scale (WAIS III) to evaluate verbal and manipulative intelligence; PASAT (2 and 3 s), n-back 1 and 2 and digits backwards (WAIS III) to evaluate WM capacity; immediate verbal memory was assessed using digit span subtest (WAIS III); encoding and retrieving memory were evaluated with the Spanish version of California Verbal Learning Test (CVLT) (Benedet and Alexandre, 1998); spatial memory with 10/36 spatial recall test (SPART); the symbol digit modalities test (SDMT) was used to assessed attention/concentration functions; and, finally, executive functions were assessed with the word list generation test (WLGT) and mood disturbance with the Beck depression inventory (BDI).

fMRI Acquisition and Analysis

Subjects were explored on a 1.5 T Signa CV (General Electric, Milwaukee, WI) using single-shot gradient-echo EPI sequence (TE =

50; TR = 3,000; NEX = 1; FOV = 24 cm; matrix = 128 × 128; 12 slices of 5 mm thickness with 2 mm of interslice gap). The 12 slices were acquired in the axial plane parallel to the AC-PC line from bottom to top, providing coverage of the entire brain. A morphological volumetric sagittal 3D FSPGR (TR/TE = 11/4.2; NEX = 1; FOV = 24 × 24 cm; matrix = 256 × 256 × 124; 1.2 mm thick) was also acquired to superimpose statistical maps.

Subjects performed the WM (two-back) and control tasks (zero-back) while lying supine in the scanner. The series of stimuli were delivered using a computer running Cool Edit Pro v1.2 software (Syntrillium Software, Phoenix, AZ). Foam cushioning and tape were used to immobilize the head within the coil to minimize motion degradation. Auditory stimuli were presented through fMRI-compatible headphones VisuaStim (Resonance Technologies, Northridge, CA). Sound volume was adjusted so that each participant could hear the stimuli properly.

Two-back task consisted of a presentation of six 1-min blocks, each containing 23 letters presented every 2.5 s preceded by an auditory instruction of the condition. Subjects were asked to respond by raising their right hand carefully when a letter they heard matched the letter two positions back. The control task was the zero-back task that consisted of raising the right hand when the letter A was heard.

Before the scanning, participants spent 6 min performing a practice task that included stimuli different from those presented inside the scanner.

Statistical Analysis

The fMRI images were processed using Brain Voyager software (version QX; University of Maastricht, Maastricht, the Netherlands). After discharging the first two volumes, scans of each individual were realigned to the first scan, slice time-corrected and subsequently coregistered to the anatomical images manually, and normalized into Talairach space (Talairach and Tournoux, 1988). Individual subject images were spatially smoothed with an isotropic Gaussian kernel filter of 8 mm FWHM to increase signal-to-noise ratio and minimize functional-anatomical differences in individual activation.

Model estimation was convolved with canonical hemodynamic response function at a fixed-effects level based on the general lineal model (GLM). Random-effect analyses (RFX) were performed at a second stage according to the proposed hypothesis. Group activation

related to the task were obtained from a one-sample t -test ($P < 0.001$, uncorrected) with a minimum cluster size of 500 voxels. Differential activation contrasts in the experimental task were tested with a two-sample t -test ($P < 0.001$, uncorrected) with a minimum cluster size of 100 voxels among control and patient groups. Uncorrected $P < 0.001$ levels have been used in previous analyses of functional (Wishart et al., 2004; Sweet et al., 2006) and are considered to provide protection against false positive results when there are clear hypotheses as to the location of findings. Within each cluster of statistical significance, average t -test and significance value were determined, and their location was expressed in terms of gravitational x , y , and z coordinates.

RESULTS

Neuropsychological Results

Patients performed as well as controls on all attention and WM test (Table I). In the neuropsychological assessment, control group only differed significantly from MS patients in 30-min recall of the CVLT ($t(25) = 2.43$; $P = 0.02$) and the WLG test ($t(25) = 2.40$; $P = 0.02$).

fMRI Results

Performance in the zero-back task (control task) inside the scanner was 98% (SD = 6.01) for the control group and 97.23% (SD = 6.75) for MS patients, whereas in two-back task (activation task), accuracy reached 97.77% (SD = 4.40) and 93.84% (SD = 8.69) for controls and patients, respectively. As expected, these differences were not significant. Commission error rates were low and did not significantly differ between groups for control task.

Table 1. Descriptive statistics of cognitive tasks for 10 healthy controls and 17 patients with multiple sclerosis

	Controls	MS patients
Education (yrs)	14.6 (± 3.27)	11.70 (± 3.31)
Vocabulary (subtest WAIS III)	12 (± 4)	10.05 (± 5.45)
Block design (subtest WAIS III)	11.80 (± 3.52)	10.82 (± 3.18)
Beck depression inventory (BDI)	6.80 (± 3.67)	9.82 (± 5.49)
Digits Forward (subtest WAIS III)	5.70 (± 0.94)	5.2 (± 0.68)
Digits Backward (subtest WAIS III)	4.00 (± 0.81)	4.35 (± 0.99)
Long term verbal recall (CVLT)	14.70 (± 1.15)	12.47 (± 2.74) *
Long term recognition (CVLT)	15.60 (± 0.96)	14.64 (± 1.41)
Spatial recall test (SPART)/total correct responses	20.40 (± 6.68)	22.41 (± 4.89)
Spatial recall test (SPART)/total correct responses delayed recall	8.20 (± 1.39)	8.41 (± 1.62)
Attention/concentration Symbol digit modalities test (SDMT)	58.80 (± 10.30)	52.41 (± 12.75)
Executive functions: Word list generation test (WLGT)	46.60 (± 15.47)	33.76 (± 12.04)*
Working memory 1 Back task % hits	97(± 4.83)	98.23 (± 3.92)
Comission errors 1 Back task %	0.80 (± 1.68)	0.11 (± 0.48)
Working memory 2 Back task % hit	96(± 5.16)	90.58 %(± 10.88)
Comission errors 2 Back task %	1.60 (± 0.84)	1.29 (± 1.57)
Working memory Paced serial addition test (PASAT) 3 sec.	50.40 (± 4.83)	47.05 (± 6.55)
Working memory Paced serial addition test (PASAT) 2 sec.	37.40 (± 5.31)	33.52 (± 9.23)

Abbreviations used: MS, multiple sclerosis; WAIS-III, Weschsler Adult Intelligence Scale-III; CVLT California verbal learning test.

** $p < 0.05$ by unpaired t test*

During two-back task, healthy controls showed bilateral activation in prefrontal Brodman areas (BA 9, 10) and superior parietal lobe (BA 7, 19), left activation in middle frontal gyrus (BA 6) and superior parietal lobe (BA 40), and, finally, right activation in supplementary motor area (SMA; Fig. 1, Table II). MS patients demonstrated additional activations in left inferior frontal gyrus (BA 47), left middle frontal gyrus (BA 9, 44, 45), right middle frontal gyrus (BA 9), right precentral gyrus (BA 44), left thalamus, and anterior cingulate (Table II).

The subtraction analysis between MS patients group and the healthy controls only revealed bilateral activations in the inferior frontal gyrus (BA 44) and the insula (Fig. 2).

Table 2. Activated brain regions in 10 healthy controls and 17 MS patients.

Brain area	Controls				MS patients			
	Talairach coordinates				Talairach coordinates			
	x	y	z	t	x	y	z	t
Right Superior Frontal Gyrus BA 9	37	37	29	4.13				
Right Superior Frontal Gyrus BA 9	39	20	29	4.25				
Right Middle Frontal Gyrus BA 10	29	44	0	4.13				
Right Middle Frontal Gyrus BA 9					37	22	33	3.90
Right Middle Frontal Gyrus BA6					27	-3	50	4.03
Right SMA	4	8	50	4.58	1	13	54	4.56
Right Precentral Gyrus BA44					48	18	7	3.73
Left Middle Frontal Gyrus BA9	-38	24	29	4.52				
Left Superior Frontal Gyrus BA10	-24	57	1	4.21				
Left Middle Frontal Gyrus BA9/44/45					-40	19	27	4.27
Left Inferior Frontal Gyrus BA47					-55	21	-2	3.95
Left Middle Frontal Gyrus BA6	-40	2	37	4.07	-43	0	35	4.48
Right Superior Parietal lobule BA7/19	29	-59	43	4.46				
Right Inferior Parietal lobe BA7/40					35	-49	41	4.19
Left Superior Parietal lobule BA7/19/40	-27	-58	43	4.74				
Left Inferior Parietal lobule BA7/40	-35	-59	43	4.05				
Thalamus					-1	-11	15	3.80
Anterior Cingulate					-7	20	35	3.94

Abbreviations used: SMA supplementary motora area; BA Brodmann area.

Figure 1. Cortical activation during n-back in healthy controls ($n = 10$; $P < 0.005$, uncorrected). Images are presented with left as right according to radiological convention.

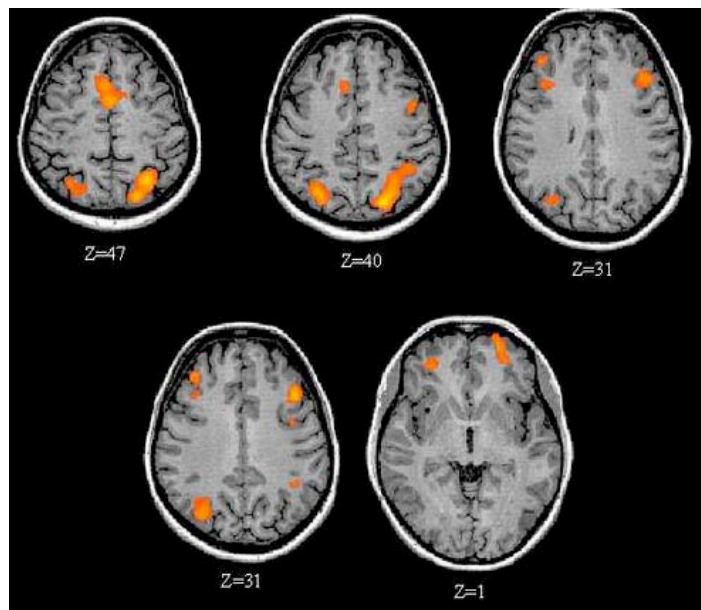
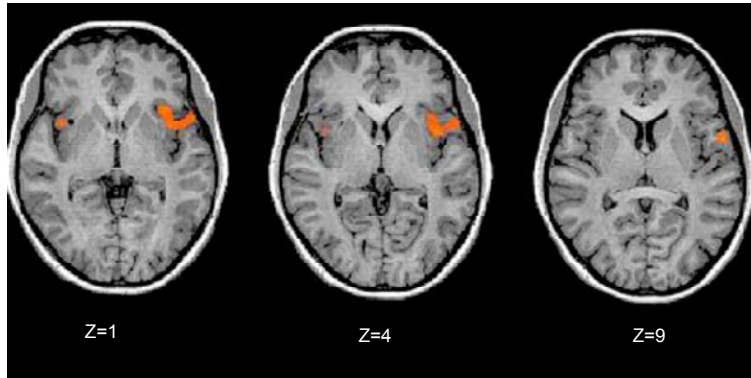


Figure 2. Relative cortical activation during n-back of MS patients in comparison to healthy controls ($p < 0.001$ uncorrected). Images are presented with left as right according to radiological convention



DISCUSSION

The results of the present study have shown that MS patients displayed a specific brain activity pattern during the realization of a WM task (two-back). This pattern is qualitatively different from that observed during the execution by healthy participants. More specifically, patients significantly activated the bilateral inferior frontal gyrus (BA 44) and the insula more than controls. These findings can be understood as reflective of the existence of neural reorganizational processes, allowing what seems to be a functional compensatory mechanism present at least in MS patients with preserved cognition.

As expected, the performance of our auditory two-back task in healthy controls was accompanied by an increased activity in several cortical areas previously related to WM. Thus, bilateral activations in dorsolateral prefrontal cortex (BA 9) and frontopolar cortex (BA 10) were observed. These two regions have previously been reported as parts of the central executive system of WM (D'Esposito et al., 2000). Other prefrontal areas engaged during two-back performance in healthy subjects were the lateral parts of the middle frontal gyrus and the SMA (BA 6). These premotor areas are involved in the planning and production of internal speech (Smith and Jonides, 1998). Moreover, the BA 6 area is usually bilaterally activated when focusing and sustained attention are required (Coull et al., 1996). On the other

hand, some parietal areas were also activated during n-back task in the control group (i.e., BA 7 and 40), confirming previous results (Wager and Smith, 2003; Owen et al., 2005). Indeed, recent data have considered that whereas the dorsal inferior parietal cortex (BA 7) may support domain-independent executive processes, the ventral inferior parietal cortex (BA 40) may support phonological encoding-recoding processes that are central to a variety of language and more basic speech processes (Ravizza et al., 2004). In sum, results obtained during n-back performance by healthy volunteers have shown the expected pattern of increased activity in brain areas related to WM and presented only minor discrepancies with those previously reported in other studies involving this task (Penner et al., 2003; Sweet et al., 2004; Wishart et al., 2004).

On the other hand, MS patients showed also increased brain activity in the same brain areas than the control group. Direct comparisons between groups revealed that MS patients also showed significant bilateral activity of other prefrontal cortex areas, namely, the inferior frontal gyrus (BA 44) and insula, which did not show statistically significant activation at the chosen threshold in the control group. In contrast, control healthy group did not show any significant overactivation when compared with MS patients. Previous research has linked these areas with subvocal rehearsal (Fiez et al., 1996; Smith et al., 1998), sublexical phonological process (Burton et al., 2000), and allocating auditory attention (Bamiou et al., 2003), suggesting which cognitive mechanisms underlie the brain reorganization. The absence of differences in the performance between groups suggested that these additional activations in MS patients may act as a sort of compensatory mechanism.

The results obtained in the present study differed significantly from those obtained in previous studies (Penner et al., 2003; Sweet et al., 2004; Wishart et al., 2004). These were very heterogeneous, as it was difficult to extract a common pattern of conclusions. Methodological differences in selection of participants may serve to explain this discrepancy. It is important to highlight that controls and MS patients in this study were selected by their preserved performance in WM tasks (more than 70% of two-back condition), and that mean accuracy on task during the scanning session of both groups was greater than 90%. Previous studies did not report performance differences between groups, but mean accuracy ranged from 65% to 75%. Another difference is sensorial modality. All the studies with a visual modality of the n-back task have shown between-group differences in posterior parts of the brain, including occipital, parietal, and temporal cortex (Penner et al., 2003; Sweet et al., 2004), whereas the auditory version of the task seems to be more related to

differences in anterior (mainly frontal) areas of the brain (Wishart et al., 2004). Finally, we cannot discard the fact that extensive practice (performing the task twice) among our participants would also contribute to the differences between our results and those obtained in previous reports.

Present results, however, are consistent with recent studies investigating compensatory processes during WM in MS patients selected by their good performance on task (Audoin et al., 2005; Forn et al., 2006). In these studies, MS patients who presented normal performance in the auditory version of the PASAT also displayed compensatory activity in brain areas adjacent to those responsible for WM processes. Interestingly, and although the PASAT and n-back tasks showed a different profile of neural activity (i.e., the PASAT activations were mainly restricted to frontoparietal areas, whereas n-back seems to produce a bilateral activation of the same areas), the left BA 44 was recruited as a part of this compensatory mechanism in both cases. Future studies should be aimed to explore what seems to be a special implication of this brain area in the compensatory mechanisms identified in MS patients.

In summary, we observed that, in order to present normal n-back performance, MS patients required the recruitment of brain areas adjacent to those primarily involved in this WM task. These additional activations may act as a sort of compensatory mechanism that could explain why, in the absence of a rigorous neuropsychological assessment, cognitive deficits of MS patients can go inadverted, at least during the initial phases of this neurological disease. Therefore, our results coincide with previous reports (Audoin et al., 2005; Forn et al., 2006) that have advanced the hypothesis of the existence of adaptative reorganization of neural system in patients with MS and highlight the importance of controlling the level of performance as a critical parameter to control when studying these compensatory mechanisms.

However, some limitations of our study have to be considered. First, patients were selected according to the criteria of Poser et al. (1983). Recent studies used new diagnostic criteria to select the patient group (according to McDonald et al., 2001). For future research, this aspect could be important to increase the homogeneity of the MS patients recruited for studies. Second, we have selected patients with a good performance on WM tasks. Future research should observe the possibility to compare activations at different levels of WM performance (Mainero et al., 2004; Chiaravalloti et al., 2005). These studies would give relevant information about the brain mechanisms involved in cognitive decline in MS.

REFERENCES

Amato MP, Panzini G, Siracusa G, Sorbi S (2001): Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 58: 1602-1606.

Audoin B, Ibarrola D, Ranjeva JP, Confort-Gouny S, Malikova I, Ali-Chérif AM, Pelletier J, Cozzone P (2003): Compensatory cortical activation observed by fMRI during cognitive task at the earliest stage of MS. *Hum Brain Mapp* 20: 51-58.

Audoin B, My Van AD, Ranjeva JP, Ibarrola D, Malikova I, Confort-Gouny S, Soulier E, Viout P, Ali-Cherif A, Pelletier J, Cozzone PJ (2005): Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 24: 216-228.

Bamiou DE, Musiek FE, Luxon LM (2003): The insula (Island of Reil) and its role in auditory processing. *Brain Res Brain Res Rev.* 42: 143-154.

Benedet MJ, Alejandro MA (1998): *Test de aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC)*. Madrid: TEA.

Benedict RH, Carone DA, Bakshi R (2004): Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 14: 36S-45S.

Burton MW, Small SL, Blumstein SE (2000): The role of segmentation in phonological processing: an fMRI investigation. *J Cogn Neurosci* 12: 679-690.

Chiaravalloti ND, Hillary FG, Ricker JH, Christodoulou CM, Kalnin AJ, Liu WC, Steffener J, DeLuca J (2005). Cerebral activation patterns during working memory performance in multiple sclerosis using fMRI. *J Clin Exp Neuropsychol* 27: 33-54.

Coull JT, Frith CD, Frackowiak RSJ, Gasby PM (1996): A fronto-parietal network for rapid visual information processing: a PET study of sustained attention and working memory. *Neuropsychologia* 34: 1085-1095.

Crottaz-Herbette S, Anagnoson RT, Menon V (2004): Modality effects in verbal working memory: differential prefrontal and parietal responses to auditory and visual stimuli. *Neuroimage* 21: 340-351.

Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, Syndulko K, Weinshenker BG, Antel JP, Confavreux C, Ellison GW, Lublin F, Miller AE, Rao SM, Reingold S, Thompson A, Willoughby E (1999): Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 122: 871-882.

D'Esposito M, Postle BR, Rypma B (2000): Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp Brain Res* 133: 3-11.

Fiez JA, Raife EA, Balota DA, Schwarz JP, Raichle ME, Petersen SE (1996): *J Neurosci* 16: 808-822.

Forn C, Barros-Loscertales A, Escudero J, Belloch V, Campos S, Parcet MA, Ávila C (2006): Cortical reorganization during PASAT task in MS patients with preserved working memory functions. *Neuroimage* (in press).

Hillary FG, Chiaravalloti ND, Ricker JH, Steffener J, Bly BM, Lange G, Liu WC, Kalnin Aj, DeLuca J (2003): An investigation of working memory rehearsal in multiple sclerosis using fMRI. *J Clin Exp Neuropsychol* 25: 965-978.

Kalkers NF, de Groot V, Lazeron RHC, Killestein J, Adèr HJ, Barkhof F, Lankhorst GJ, Polman CH (2000): MS functional composite: relation to disease phenotype and disability strata. *Neurology* 54: 1233-1239.

Kurtzke JF (1983): Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33: 1444-1452.

Lazeron RH, Boringa JB, Schouten M, Vitdehaag BM, Begers E, Lindeboom J, Eikekenboom MI, Schelteus PH, Barkhof F, Polman CH (2005): Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 11: 524-531.

Lengenfelder J, Chiaravalloti N, DeLuca J (2003): Deciphering components of impaired working memory in multiple sclerosis. *Cogn Behav Neurol* 16: 28-39.

Mainero C, Caramia F, Pozzilli C, Pisan A, Pestalozza I, Borriello G, Bozazo L, Pantano P (2004): fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory task in múltiple sclerosis. *Neuroimage* 21: 858-867.

**A COMPARISON OF BRAIN ACTIVATION PATTERNS DURING
COVERT AND OVERT PASAT TASKS**

Cristina Forn, Noelia Ventura-Campos, Antonio Belenguer,
Vicente Belloch, Maria Antònia Parcet , César Ávila

Adaptat del original acceptat a Human Brain Mapping (en procés de
publicació)

ABSTRACT

The Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) is a sensitive task for evaluating cognitive impairment in patients with diffuse brain disorders, such as multiple sclerosis patients. Brain areas involved in this task have been investigated in diverse fMRI studies using different methodologies to control the subjects' responses during scanning. Here, we examined the possible differences between overt and covert responses during the PASAT task in 13 volunteers. Results showed similar activations in parietal and frontal brain areas during both versions of the task. The contrast between the two conditions (overt and covert) indicated that differences in these two methodologies were minimal. Unlike the covert condition, the overt version of the task obtained significant activations in the left superior and inferior frontal gyrus, bilateral occipital cortex, caudate nucleus and cerebellum. As expected, no significant over-activations were observed in the covert when compared to the overt condition. Discussion focuses on the lower cost of using verbal responses to monitor performance during the PASAT task, which might be generalisable to other frontal lobe tasks requiring discrete responses.

INTRODUCTION

The Paced Auditory Serial Additions Task (PASAT) is described as a neuropsychological test that measures speed of information processing, sustained and divided attention and working memory functions (Tombaugh, 2006). The clinical application of the PASAT consists in presenting 61 random digits sequentially at different rates from an audiotape. The subjects are instructed to add consecutive pairs of numbers (i.e. the first and the second, the second and the third, then the third and the fourth, and so on). The result of each sum has to be vocalised before the next digit is presented. Due to its special sensitivity to evaluate cognitive deficits in multiple sclerosis (MS) patients, a modified version of the PASAT has recently been incorporated into diverse MS test batteries, such as the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (Kalkers et al., 2000).

Some recent fMRI studies have focused on brain areas activated during the PASAT test (Staffen et al., 2002; Audoin et al., 2003, 2005; Lazeron et al., 2003; Mainero et al., 2004; Forn et al., 2006). One important methodological issue during these studies is how to control the subject's performance when conducted inside the scanner. In some studies, subjects were instructed to respond aloud during the scan (Audoin et al., 2003, 2005). This alternative allows direct monitoring of PASAT performance and facilitates the study of the relationship with brain activity patterns. However, some authors have suggested that spoken responses may result in motion- and magnetic susceptibility-related artifacts that arise from jaw and mouth movements (Barch et al., 1999; Birn et al., 1999). For this reason, most of the research groups using the PASAT task have used a version requiring covert responses in an attempt to prevent possible secondary effects due to the subject's movement (Staffen et al., 2002; Lazeron et al., 2003; Mainero et al., 2004; Forn et al., 2006). In these studies, PASAT performance is not monitored while subjects are performing the task inside the scanner, so it is difficult to know whether subjects are performing tasks according to instructions or even whether they are doing the tasks at all (Barch et al., 1999). For this reason, in one of these studies (Mainero et al., 2004), a further methodological strategy was used to overcome the problem of the lack of control over performance: participants were instructed to raise their finger whenever the sum during the PASAT task matches an *a priori* criterion (i.e. when the sum was equal to ten). This approach, however, is not devoid of problems, as it increases the difficulty of the task, thus converting PASAT performance into a dual task situation. Even the

methodological differences between covert and overt responses, when similar criteria were used to select patients (correct performance of the task), results were highly consistent between them (Audoin et al., 2005; Forn et al., 2006).

Despite these similar results between studies, the importance of this methodological issue seems clear when we consider that previous studies comparing overt and covert verbal conditions with language tasks have produced conflicting results, and the exact nature of the similarities and differences between them has yet to be ascertained. Either way, in studies conducted to compare these two responses, significant activations have been observed during overt response in the cortical and subcortical portions of the speech motor system network (Rosen et al., 2000; Palmer et al., 2001; Shuster and Lemieux, 2005).

The present study was designed to allow direct comparison of the activation patterns of a group of healthy voluntaries when performing the PASAT task under covert (silent) and overt (aloud) conditions. We expected to determine the cost of using overt verbal responses in procedures like the PASAT test.

METHODS

Participants

Fourteen volunteers (8 men), with a mean age of 21.9 (SD 1.6), participated in this study. Before the scan, the PASAT task was explained and practised. All participants were undergraduate students, Spanish speakers and right-handed. The general exclusion criterion was a score below 75% in the practice session (two females were excluded for this reason). Informed consent was obtained from all the subjects, and each was paid for his or her participation.

fMRI PASAT task

Participants completed two different 6-minute versions of the PASAT task, which involved six 1-minute blocks (see Forn et al., 2006). Three of these 6 PASAT blocks belonged to the control and the other three were part of the activation task. The series of numbers

(ranging from one to nine) conforming these blocks were delivered using a computer running Cool Edit Pro v1.2 software (Syntrillium Software Corporation, Phoenix, AZ). Auditory stimuli were presented through fMRI compatible headphones VisuaStim (Resonance Technologies, Inc). Sound volume was adjusted so that each participant could hear the stimuli properly. Foam cushioning and tape were used to immobilise the head within the coil in order to minimise motion degradation. Moreover, subjects were asked to minimise head movement, even while speaking.

During the control task, participants were instructed to repeat each number of the series presented. The activation task also consisted of an auditory input made up of a series of single numbers delivered every 3 seconds and subjects had to sum the last two numbers heard (PASAT). Each participant was asked to perform this task twice under two different conditions. One required participants to respond overtly by verbalising the results, whereas during the other condition responses were covert. In the overt condition, subjects' performance was recorded by an investigator present inside the scanner room. The order of these conditions and the version of the PASAT task were counterbalanced across the subjects.

Data acquisition

Participants were examined using a 1.5 T Siemens Avanto (Erlange, Germany) using single-shot gradient-echo EPI sequence (TE = 50; TR = 3000; NEX = 1; FOV = 24 cm; matrix = 64 x 64; 29 slices with a thickness of 5 mm and a 0.5 mm interslice gap). The 29 slices were acquired in the axial plane parallel to the AC-PC line from bottom to top, thus covering the entire brain. A morphological volumetric sagittal 3D T1-weighted fast-field echo sequence (TR/TE 11/4.2; NEX = 1; FOV 24x24 cm; matrix = 256x225x176; voxel size 1x1x1 mm) was also acquired to superimpose statistical maps.

Statistical analysis

MRI images were processed using SPM2 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London). The first two volumes were excluded from analysis in order to avoid a T1 saturation effect. After realignment and co-registration using 12-parameter affine transformations, images were spatially normalised (Montreal Neurology Institute, MNI coordinates) and smoothed with a Gaussian kernel (10 mm FWHM). Statistical analysis of the group was performed

using the random-effects procedure (Friston et al., 1999). The data for each participant were modelled using a boxcar design convolved with the haemodynamic response function and time derivative. Motion correction parameters from realignment were included as regressors of non-interest at this first level analysis. Single-subject contrast images were then used in a second level analysis which included within-group one sample t-test, $p < 0.0001$ uncorrected) for each task with an extend threshold of 20. Differential activation contrasts were obtained using a one-way ANOVA ($p < 0.001$ uncorrected, for multiple comparisons), applying an inclusive mask by an activation map constructed by a concatenation of the two individual activation maps (verbal and mental), and with an extend threshold of 20. MNI coordinates were transformed into Talairach's coordinates using a non-linear transformation (Talairach and Tournoux, 1988). Activation clusters were assigned as Brodmann areas (BAs).

Translational movement parameters never exceeded 1 voxel and detected rotations were less than 1° in any direction, subject or session.

RESULTS

None of the participants manifested any problems or difficulties during performance of the PASAT task scanning sessions. All subjects recruited for the study showed normal performance during the overt PASAT task, with more than 75% of correct responses. The order of administration (the covert version first vs. the overt version first of the PASAT) did not yield significant performance differences in the performance of the overt version of the PASAT ($p > 0.10$). The mean PASAT score for those participants who performed the overt version first was 87.37 % (SD=8.45) whereas the mean PASAT score for those who performed the overt version second was 90.42% (SD=8.45).

Activation Patterns

Preliminary analysis did not show significant differences in brain activation as a function of order of administration. Thus, this variable was removed from further analyses. PASAT performance resulted in a similar cortical activation pattern regardless of the experimental condition (overt vs. covert). Specifically, during both conditions activations were observed in the prefrontal superior and middle frontal gyrus (BA 6 and 9), inferior frontal gyrus (BA 46 and 47) and superior and inferior parietal (BA 7 and 40) regions, greater activation being observed in the left hemisphere (see Table 1 and Figure 1).

Figure 1: Activations observed during PASAT overt responses (above) and PASAT covert responses (below). Left side of the images represents the left side of volunteers.

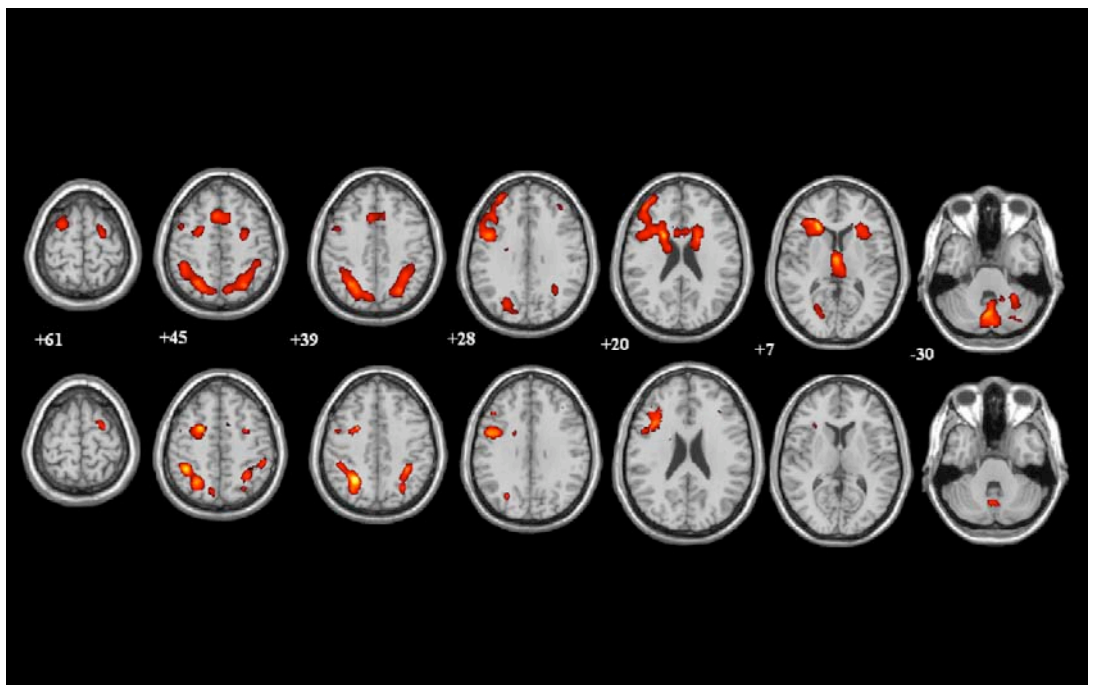


Table 1. Location of brain regions showing significant activation in 14 volunteers participants during overt and covert PASAT task ($p < 0.0001$, uncorrected).

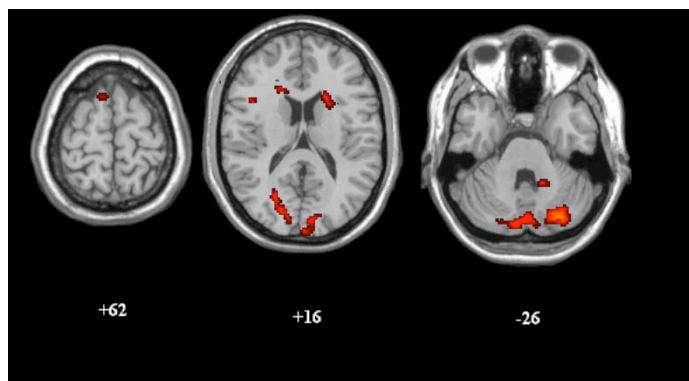
Regions of interest Brodmann areas (BA)	Overt response					Covert response				
	Talairach coordinate s			Z score	clusters	Talairach coordinate s			Z score	clusters
	x	y	z			x	y	z		
Right sub-gyral/Right middle frontal gyrus BA 6	28	-3	55	5.24	434					
Right middle frontal gyrus BA 9	38	40	26	3.93	15					
Left superior/middle frontal gyrus BA 6	-26	4	50	4.91	554					
Left middle/inferior frontal gyrus BA 46/6/9						-40	16	18	5.26	1678
Right middle frontal gyrus BA 46						36	32	21	4.06	14
Right superior frontal gyrus BA 6/	4	10	51	4.78						
Left medial frontal gyrus BA 6	-8	3	57	4.23	911					
Left inferior frontal gyrus BA 47/										
Bilateral caudate body	-32	29	2	5.55	3967					
Left insula BA 13						-28	24	8	4.05	16
Left parahippocampal gyrus BA 27	-14	-33	-2	4.88	740					
Right superior/inferior parietal lobule BA 7/40	26	-64	44	5.25	1462	34	-43	41	4.71	512
Left superior/inferior parietal lobule BA 7/40	-26	-58	45	5.32	1882	-28	-54	40	5.67	1401
Right superior/inferior parietal lobule BA 40	34	-51	38	5.02	1462					
Left occipital lobe/cuneus BA 17	-20	-73	15	4.64	121					
Right thalamus/pulvinar	20	-30	13	4.24	57					
Left thalamus/medial dorsal nucleus	0	-13	10	5.75	740					
Right red nucleus/substantia nigra	4	-16	-9	4.46	82					
Left caudate body						-20	5	24	4.33	38
Right cerebellum	18	-73	-20	6.05	4180	28	-61	-22	2.25	104
Left cerebellum						-6	-63	-25	4.60	101

Comparisons between conditions were conducted using a paired t-test. This did not yield any over-activation during the covert condition as compared to the overt condition. However, under the overt condition, enhanced activity was observed in prefrontal regions of the brain, although restricted to the left hemisphere, these regions being the superior and inferior frontal gyrus (BA 6, 44 and 46). Moreover, bilateral occipital cortices (BA 18 and BA 19) were also activated in this condition. Finally, requiring overt verbal responses resulted in the recruitment of some subcortical brain areas including the cerebellum, the caudate and the substantia nigra. These results are shown in Table 2 and Figure 2.

Table 2: Location of brain regions showing significant activation in 14 volunteers comparing overt PASAT task versus covert task ($p < 0.001$, uncorrected).

Regions of interest Brodmann areas (BA)	x	y	z	Z score	clusters
Left superior frontal gyrus BA 6	-10	19	62	3.45	13
Left inferior frontal gyrus BA 46	-42	31	8	3.40	21
Left inferior frontal gyrus BA 44	-44	16	16	3.52	11
Left parahippocampal gyrus BA 27	-12	-33	2	3.83	84
Right middle occipital gyrus /cuneus BA 18	10	-91	16	4.18	209
Left occipital lobe/lingual gyrus BA 18/left cerebellum	0	-78	-15	4.28	1037
Left occipital lobe/cuneus BA 18/7	-24	-67	18	3.83	285
Right fusiform gyrus BA 19	48	-70	-10	3.26	19
Right occipital lobe/fusiform gyrus BA 19/right cerebellum	28	-76	-10	3.91	470
Right substantia nigra	8	-12	-8	4.22	49
Right caudate body	18	18	16	3.95	103
Left caudate body	-20	13	21	4.05	78

Figure 2: Regions exhibiting significantly greater activations during overt PASAT task compared to covert PASAT responses. Left side of the images represents the left side of volunteers.



DISCUSSION

The results of the present study confirmed that the performance of the auditory PASAT task activated parietal and frontal brain areas that are considered to be the neural substrates of working memory processes. When experimental conditions involving the overt or covert responses were compared, some differences in the brain activation pattern were found. More specifically, the covert condition did not yield any over-activation when it was compared with the overt condition, whereas the overt condition activated the left superior and inferior frontal gyrus (BA 6, 44 and 46), bilateral occipital cortex (BA18 and 19) and subcortical areas, like the caudate and cerebellum, to a greater extent than the covert condition. This means that discrete overt responses during the PASAT may be recorded without yielding important motion artifacts and with only a few brain over-activations being produced.

As mentioned above and also in agreement with previous studies (Audoin et al., 2003; Forn et al., 2006; Mainero et al., 2004; Staffen et al., 2004; Audoin et al., 2005), the PASAT task mainly activates brain areas related to working memory. Current models of verbal working memory define two main components: the central executive and the phonological loop, which is further subdivided into the phonological store and the articulatory loop. The activity of the central executive, which exerts attentional control over working memory processes, has been related to a series of brain networks located in prefrontal areas, especially in BA 9 and 10, although some other studies also include BA 6 and 46 as possible substrates of this system (Cabeza and Nyberg, 2000; Wager and Smith, 2003, D'Esposito et al., 2000). In this regard, during both PASAT conditions (overt vs. covert), there have been reports of a significant increase in activity in some frontal areas, including the middle frontal gyrus (BA 6, 9, 46) and the superior and medial frontal gyrus (BA 6). Despite the fact that BA6 (which bridges the prefrontal and primary motor cortex) has been traditionally regarded as involved in motor functions, neuroimaging studies have demonstrated that this area is also activated during various cognitive operations like mental arithmetic operations (Dehaene et al., 1996) and attentional processes (Coull et al., 1996; Hopfinger et al., 2000). Moreover, activation in the dorsolateral prefrontal cortex (DLPC), that

comprises BA 9 and 46, is thought to play an important role in executive functions such as updating, monitoring and manipulating new information (Owen et al., 1997; Rypma and Exposito, 1999; Petrides et al., 2000). Additional focuses of activity during the PASAT test were bilaterally located in the parietal cortex, specifically in BA 7 and 40. These areas have been proposed as participants in the storage process of working memory and could be the anatomical substrates of the phonological store (Cabeza and Nyberg, 2000; Wager and Smith, 2003). Moreover, bilateral cortical activations in the superior parietal cortex (BA 7) are observed during simple calculation and arithmetic procedures (Rickard et al., 2000) and some authors have also interpreted activations in these areas as reflecting processes involved in attributing semantic knowledge to numerical quantities (Dehaene et al., 1998).

The main purpose of the present study is to compare both overt and covert responses during the PASAT task. Results have shown that the production of overt responses resulted in higher activity in some prefrontal, occipital and subcortical areas. Prefrontal activations were circumscribed to the left superior and inferior frontal gyrus (BA 6, 44 and 46), and could reflect the engagement of speech-related processes. Alternatively, the higher activity of these brain areas that was displayed when overt responses were required in the PASAT task could reflect something other than just speech production. Indeed, higher activity in the prefrontal and occipital cortex could be related to a greater cost in rehearsal and executive processes when responding aloud. In other words, responding aloud might diminish the maintenance of information in working memory and, in such a case, proper PASAT performance could require the recruitment of additional resources. In agreement with this rationale, previous research has shown that concurrent articulatory responses disrupt the rehearsal mechanism of the phonological loop and reduce the span of short-term verbal memory (Murray, 1968; Baddeley et al., 1984). Furthermore, it has been proposed that the output (verbal response) and the input (auditory) may interfere with each other during PASAT performance (Fos, 2000). Therefore, activations in prefrontal (especially BA 6) areas can be recruited to compensate the reduced short-term memory span and/or cross-modal interferences introduced by the production of overt responses.

The increased activity that is observed in some areas of the occipital lobe during the overt condition can be interpreted in a similar way. In this regard, a previous study involving an auditory version of the PASAT task suggested that posterior occipital activations might

provide a visual mnemotecnic strategy to maintain information (Audoin et al., 2003). However, it is possible that the recruitment of this cognitive resource was only necessary when the cognitive load of the task was enhanced by requesting the production of overt responses.

Finally, during the overt condition, activations in the caudate nucleus, the substantia nigra and in the cerebellum were also found. All these brain areas have been previously implicated in the initiation, planning and coordination of articulatory movements, and in the modulation and temporal control of speech production (Frim and Ogilvy, 1995; Palmer et al., 2001; Peach and Tonkovich, 2004; Sörös et al., 2006). It should be mentioned that a previous study (Audoin et al., 2005) requiring overt responses while performing the PASAT task reported similar brain activations in several subcortical areas (e.g. caudate nucleus, thalamus and cerebellum) that are not observed in studies involving the same PASAT task under a covert condition (Forn et al., 2006). Therefore, it seems reasonable to conclude that the activity of these brain areas is related to the organisation and setting in motion of processes involved in speech production.

In conclusion, the present study has shown that the most important elements of the brain activity pattern elicited during the performance of an auditory version of the PASAT task implicated the fronto-parietal anatomical areas previously proposed as substrates of working memory. Further, the main components of the brain activity pattern underlying PASAT performance have remained unaltered regardless of the response modality (overt vs. covert responses). Indeed, only minor differences were obtained between the two experimental conditions. These differences were observed in prefrontal and occipital areas, which probably reflects a higher cognitive load when producing reporting aloud PASAT responses, as well as in some areas related to speech production (i.e. caudate and cerebellum). The results of the present study are important because the PASAT task has been used in numerous fMRI studies but, to date, no direct analyses have been conducted to compare these two alternative strategies when trying to control subjects' performance. Based on our results, it can be concluded that the auditory PASAT task may be implemented in fMRI studies in both silent and aloud conditions, but additional advantages can be obtained when providing overt responses. First, the subject's performance can be monitored directly, with a minimal effect on the fMRI output. Second, this PASAT form (auditory and requiring loud verbalisation of the results of the successive sums) is closer to the clinical applications of the PASAT task than other methodological alternatives used in previous fMRI

studies involving this task (Staffen et al., 2002; Mainero et al., 2004; Forn et al., 2006).

Present results are important not only for the PASAT test but also for other tasks that depend on the frontal lobe in which it would be desirable to record verbal responses as a means of controlling performance during the task. One of the most studied, for example, is the Stroop task, in which different methodologies have been employed (see Laird et al., 2005, for a review), including overt verbal responses, covert verbal responses and manual responses. Most fMRI studies used covert or manual responses to avoid motion artifacts. However, the meta-analysis revealed that manual and verbal responses yielded a different pattern of brain activations in key structures such as the anterior cingulate (Laird et al., 2005). The reason that the PASAT did not show significant activations during the overt responses when compared to the covert responses could be due to the fact that the overt PASAT task demands discrete and brief verbal responses (numbers between 2 and 18). Present results would therefore suggest that the cost of studying brain areas involved in frontal tasks using overt responses in the PASAT task is low, which would help to investigate these processes ecologically, and to probably homogenise the results of different fMRI studies.

Finally, it should be noted that our study presents some limitations. Firstly, the limited number of subjects recruited in the study (14 participants) might limit the generalization of the results. Secondly, a direct comparison between brain activation patterns observed during the covert and overt PASAT could not account for a putative difference in execution between both conditions. By definition, executing the PASAT under the covert condition does not allow to control for the subjects' performance and this limitation cannot be circumvented. However, we tried to minimize this influence by optimizing the conditions under which the comparison between both conditions was made. Thus, we included only subjects that exhibited a good execution of the PASAT task during the training phase conducted before the scanning. Furthermore, we counterbalanced the order of the overt and covert conditions to then discharge a possible test-retest effect. Therefore, although it cannot be totally proven, there is reasonable evidence to presume a similar performance under both conditions, and their corresponding brain activation patterns can be legitimately compared.

REFERENCES

Audoin, B., Ibarrola, D., Au Duong, M.V., Pelletier, J., Confort-Gouny, S., et al., 2005. Functional MRI study of PASAT in normal subjects. *MAGMA* 18, 96-102.

Audoin, B., Ibarrola, D., Ranjeva, J.P., Confort-Gouny, S., Malikova, I., et al., 2003. Compensatory cortical activation observed by fMRI during cognitive task at the earliest stage of MS. *Hum Brain Mapp.* 20, 51-58.

Baddeley, A., Lewis, V., Vallar, G. 1984. Exploring the articulatory loop. *Q.J. Exp. Psychol A* , 36, 233-252.

Barch D.M., Sabb F.W., Carter C.S., Braver T.S., Noll D.C., Cohen J.D., 1999. Overt verbal responding during fMRI scanning: Empirical investigations of problems and potential solutions. *NeuroImage* 10, 642-657.

Birn, R.M., Bandettini, R.A., Cox, R.W., Shaker R., 1999. Event-related fMRI of task involving brief motion. *Hum Brain Mapp.* 7, 106-114.

Cabeza R, Nyberg L, 2000. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci.*12, 1-47. Review.

Coull J.T, Frith C.D, Frackowiak R.S.J, Gasby P.M, 1996. A fronto-parietal network for rapid visual information processing: a PET study of sustained attention and working memory. *Neuropsychologia* 34, 1085-1095.

D'Esposito, M., Postle, B.R., Rypma, B., 2000. Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp. Brain Res* 133, 3-11.

Dehaene, S., Dehaene-Lambertz, G., Cohen, L., 1998. Abstract representation of numbers in the animal and human brain. *Trends Neurosci* 21, 355-361.

Dehaene, S., Tzourio, N., Frank, V., Raymaud, L., Cohen, L., et al., 1996. Cerebral activations during number multiplication and comparison: a PET study. *Neuropsychologia* 34, 1097-1106.

Forn, C., Barros-Loscertales, A., Escudero, J., Belloch, V., Campos, S., Parcet, M.A, Ávila, C., 2006. Cortical reorganization during PASAT task in MS patients with preserved working memory functions. *NeuroImage* 31, 686-691.

Fos, L.A., Greve, K.W., South, M.B., Mathias, C., Benefield, H., 2000. Paced visual serial addition test: an alternative measure of information processing speed. *Appl Neuropsychologia* 9, 97-113.

Frim, D.M, Ogilvy, C.S., 1995. Mutism and cerebellar dysarthria after brain stem surgery: case report. *Neurosurgery* 36, 854-857.

Friston, K.J., Holmes, A.P., Price, C.J., Buchel, C., Worsley, K.J., 1999. Multisubject fMRI studies and conjunction analyses. *Neuroimage*.10, 385-396.

Hopfinger, J.B., Buonocore, M.H., Mangun, G.R., 2000. The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nat Neurosci.* 3, 284-291.

Kalkers, N.F., de Groot, V., Lazeron, R.H.C., Killestein, J., Adèr, H.J., et al., 2000. MS Functional Composite. Relation to disease phenotype and disability strata. *Neurology* 54, 1233-1239.

Laird, A.R, McMillan, K.M, Lancaster, J.L, Kochunov, P., Turkeltaub, P.E., et al. 2005. Comparison of label-based review and ALE meta-analysis in the Stroop task. *Hum Brain Mapp.* 25, 6-21.

Mainero, C., Caramia, F., Pozzilli, C., Pisan, A., Pestalozza, I., et al. 2004. fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory task in multiple sclerosis. *Neuroimage* 21: 858-867.

Murray, D. J., 1968. Articulation and acoustic confusability in short-term memory. *J Ex. Psychol.* 78, 679-684.

Owen, A.M., 1997. The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *Eur J Neurosci* 9, 12329-1339.

Palmer, E., Rosen, H., Ojemann, J., Buckner, R., Kelley, W., et al., 2001. An event-related fMRI study of overt and covert word stem completion. *NeuroImage* 14, 182-193.

Peach, R.K., Tonkovich, J.D., 2004. Phonemic characteristics of apraxia of speech resulting from subcortical hemorrhage. *Journal of communication disorders* 37, 77-90.

Petrides, M., 2000. The role of the mind-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Exp. Brain Res* 133, 44-54.

Rickard, T.C., Roimero, S.G., Basso, G., Wharton, C., Flitman, S., et al., 2000. The calculating brain: an fMRI study. *Neuropsychologia* 38, 325-335.

Rosen, H.J., Ojemann, J.G., Ollinger, J.M., Petersen, S.E., 2000. Comparison of Brain Activation during Word Retrieval Done Silently and Aloud Using fMRI. *Brain Cogn.* 42, 201-217.

Rypma, B., D'Esposito M., 1999. The roles of prefrontal brain regions in components of working memory: effects of memory load and individual differences. *Proc Natl Acad Sci USA* 96, 6558-6563.

Shuster, L.I., Limieux S.K., 2005. An fMRI investigation of covertly and overtly produced mono and multisyllabic words. *Brain Lang.* 93, 20-31.

Sörös, P., Sokoloff G.L., Bose, A., McIntosh, A.R., Graham, S.J., et al., 2006. Clustered functional MRI of overt speech production. *NeuroImage* [ahead of publication].

Staffen, W., Mair, A., Zauner, H., Unterrainer, J., Niederhofer, H., et al., 2002. Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain* 125, 1275-1282.

Talairach, J., Tournoux, P., 1998. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system an approach to medical cerebral imaging. Stuttgart: Thieme.

Tombaugh, T.N., 2006. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol.* . 21, 53-76.

Wager, T.D., Smith, E.E., 2003. Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 3, 255-274

**INFORMATION PROCESSING SPEED IS THE PRIMARY DEFICIT
UNDERLYING THE POOR PERFORMANCE OF MS PATIENTS IN
THE PACED AUDITORY SERIAL ADDITION TEST (PASAT)**

Cristina Forn , Antonio Belenguer , M^a Antonia Parcet-Ivars, César
Ávila

Adaptat del original en procés de revisió en la revista
Neuropsychology

ABSTRACT

Aims: To determine which cognitive domains are evaluated by the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) and to identify which of them are responsible for the poorer performance displayed by Multiple Sclerosis (MS) patients in this task.

Methods: Thirty healthy controls and 30 MS patients completed the PASAT task as well as the different tests contained in the Brief Repeatable Battery for the neuropsychological test in Multiple Sclerosis (BRB-N), some WAIS-III subtests, the Spanish version of the CMDI and a new PASAT-based task (ADD1) that was specifically designed for this study. ANCOVA and regression-based analyses were performed to identify the predictors which are most strongly associated with the PASAT scores and the between-groups differences in the performance of this task.

Results: PASAT execution was associated with scores of the digits backward and SDMT tests, measures of working memory and information processing speed respectively. On the other hand, differences between healthy volunteers and MS patients were mainly associated with the SDMT scores. MS patients also exhibited poorer execution in the ADD1 task.

Conclusions: Our results suggest that reduced information processing speed is the primary alteration underlying the lower scores in the PASAT task (and probably other cognitive deficits) that characterize MS patients. Based on these results we suggest that tests that capitalize the role of information processing speed may be of special relevance in the neuropsychological assessment of this clinical population.

INTRODUCTION

Performance of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) has consistently been found to be impaired in Multiple Sclerosis (MS) patients (Fisk and Archivald, 2001). Consequently, this task is often used in studies that need to summarize the degree of cognitive impairment of this population in a single score (Cutter et al., 1999; Sartori et al., 2006). Furthermore, given its presumed sensitivity, this task has also been included in different protocols of neuropsychological assessment of this clinical population, such as the Brief Repeatable Battery for neuropsychological test in multiple sclerosis (BRB-N; Rao et al., 1990) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC; Cutter et al., 1999).

The reasons underlying the poor performance of MS patients in the PASAT task remain unclear. In this regard, although the primary purpose of the PASAT was to provide a measure of information processing speed (Tombaugh, 2005), different studies involving functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) have revealed that PASAT performance is associated with enhanced activity in a large number of brain areas related to working memory processes (Audoin et al., 2005; Forn et al., 2006). Indeed, the PASAT is a complex task that not only requires WM information maintenance and manipulation and information processing speed, but also attention resources and mental calculation abilities (Tombaugh, 2005). When using a standard PASAT protocol, however, these concurrent cognitive processes cannot be dissociated and, therefore, no information can be obtained

about the kind of cognitive process underlying reduced PASAT scores such as those that characterize MS patients.

The present study was primarily devoted to evaluating which components of the PASAT were responsible for the reduced accuracy of MS patients in this task. Thus, we studied the relationship between the PASAT task and other tests frequently used to evaluate MS patients and linear regression-based analysis to determine the relationship between PASAT performance and these independent predictors in each group. Moreover, the cognitive domains underlying the poor performance of MS patients in the PASAT task were identified by means of ANCOVA-based analyses. Finally, all subjects were evaluated in a new PASAT-based experimental task specifically designed for this study which is aimed to provide a purer measure of information processing speed.

METHODS

Participants

Patients with clinically definitive MS, as diagnosed by board-certified neurologists using the diagnostic criteria of Poser and colleagues (Poser et al., 1983), were recruited for this study. All MS participants were consecutive referrals for a neuropsychological assessment as a part of their standard clinical care at a tertiary MS clinic. MS patients with severe cognitive impairment (more than 1.5 SD in all subtests included in the BRB-N following the scores developed by Sepulcre et al., 2006) were excluded (N=6). Thus, the final sample size consisted of 30 patients and 30 healthy controls (HC). Healthy

controls were selected to match the MS sample by age, gender, Intelligence Quotient (IQ) and educational level among volunteers with no prior neurological injury/disease or history of significant psychiatric illness or of alcohol and drug abuse. Twenty-one of the MS patients were diagnosed with relapsing-remitting MS (RRMS) while the clinical course of 9 patients was described as being a secondary progressive MS (SPMS). Importantly, all patients had been free from exacerbations and the traditional use of corticosteroids for at least 1 month prior to testing; however, several patients continued their treatment with new generation low-dose immunomodulatory drugs (27 of them). Motor disability was assessed in all MS patients using the Expanded Disability Status Scale (EDSS; Kurtzke, 1983) with scores ranging from 0 to 6 with a mean of 2.55 (SD=1.75).

All participants were informed and signed a consent form agreeing to participate in an extensive neuropsychological assessment as a part of two studies about behavioral and emotional aspects of MS.

Neuropsychological evaluation

The different tests used in the present study were administered in a fixed order with all subjects and were carried out by an expert in clinical MS evaluation. Thus, to match the MS patients and healthy controls in accordance with their IQ, all subjects completed the Vocabulary and Matrix subtests from the Wechsler Adult Intelligence Scale Third edition (WAIS III; Wechsler, 2001). In a second step, we used the digits forward and digits backward subtest from the same battery (WAIS III) to obtain a simple measure of their attention span

and working memory functions, respectively. Moreover, all subjects completed the different tests belonging to the BRB-N, which covers a wide range of cognitive functions that are specifically impaired in MS patients. Thus, verbal and visual encoding and long verbal and visual memory were assessed using the Selective Reminding Test (SRT) and the Spatial Recall Test (SPART); executive functions were evaluated using the Word List Generation Test (WLGT); attention and information processing speed were assessed by the SDMT. Working memory and its relationship with information processing speed was evaluated using two versions of the PASAT test with different inter-stimuli intervals (2 and 3 seconds).

Furthermore, subjects completed a PASAT-based task specifically developed for this study (ADD1 task). In this task, 61 one-digit numbers were presented auditorily with an inter-stimuli interval of 3 seconds. The participants had to add 1 to the previously heard number and report the result of this operation upon hearing the next number in the series. Thus, this task is very similar to the PASAT 3 sec. (i.e. both tasks imply the same number of stimuli and additions, separated by an identical inter-stimuli interval), but working memory manipulation and mental calculation are reduced to a minimum (e.g. only the last number heard has to be retained and mental arithmetic calculations are easier). In consequence, and based on the characteristics of this task, it can be predicted that this task should be a purer test of information processing speed.

Finally, all participants also completed a Spanish version of the Chicago Multiscale Depression Inventory (CMDI), a specific scale developed to evaluate depression in neurological patients (Nyenhuis et

al., 1998) which has separate subscales for the vegetative, mood and evaluative components of depression.

Statistical analyses were performed using the SPSS 13.0 software package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Between-groups comparisons were performed by one-way ANOVAs. The relationship between performance in the different versions of the PASAT task (expressed as a percentage of correct responses) and other neuropsychological measures was assessed using Pearson's correlation index and a linear regression analysis. Finally, ANCOVA was used to elucidate which tests and, by implication, which cognitive processes covariate with the accuracy in each of these different versions of the PASAT task. A similar approach was used to ascertain which of those factors underlie the differences in performance accuracy between MS patients and HC. Thus, the scores in different tests were used as covariates in a series of one-way ANOVAs, and their impact (e.g. F reductions) on the between-groups differences in the different PASAT-based tasks was assessed.

RESULTS

Clinical characteristics and cognitive performance

The demographic and clinical characteristics of all participants are shown in Table 1.

Both groups were similar with regard to age, years of education, IQ (as measured by the vocabulary and matrix scales of the WAIS-III)

and the Chicago Multiscale Depression Inventory (CMDI). However, MS patients and HC differed in their performance as far as several of the neuropsychological tests included in the BRB-N are concerned. More specifically, as revealed by separate one-way ANOVAs, MS patients obtained lower scores than the HC subjects in long-term retrieval and the consistence of long-term retrieval, the WLGT and the SDMT. Furthermore, and of major interest for the objectives of the present study, both groups also differed in the PASAT task regardless of the inter-stimuli interval used (2 and 3 seconds) and also in the ADD1 task (see Table 1).

Correlations and linear regression analysis

Correlations between tests revealed that PASAT was related to different neuropsychological tests in each group, SDMT and backward digits being the tests that were more consistently associated to the different PASAT-based tasks used in the present study. Interestingly, in the MS group, the SDMT scores were significantly correlated to all PASAT versions ($p < 0.01$ for the other tasks), whereas in the HC group this test was only associated to PASAT 2 sec. ($p < 0.05$). On the other hand, backward digits scores were associated to PASAT (2 and 3 sec.) in both groups ($p < 0.05$ for PASAT 2 sec. in MS patients and $p < 0.01$ for all other cases). WLGT correlated with PASAT 2 and 3 sec. only in HC. On the other hand, in MS patients, a significant correlation was found between the scores of all PASAT versions used in the study and the years of disease evolution ($p < 0.01$ in all cases), whereas the EDSS scores were not significantly correlated with any of them.

Table 1: Demographic and clinical characteristics of HC and MS patients.

	MS	HC	<i>P value</i>
Age	37.4 (\pm 8.9)	37.23 (\pm 8.35)	0.929
Years of education	12.0 (\pm 2.9)	13.27 (\pm 2.5)	0.079
Vocabulary (WAIS III)	43.6 (\pm 9.67)	47.6 (\pm 5.59)	0.054
Matrices (WAIS III)	17.3 (\pm 3.6)	18.6 (\pm 3.81)	0.180
Digits Forward (WAIS III)	5.73 (\pm 1.04)	6.03 (\pm 1.15)	0.297
Digits Backward (WAIS III)	4.63 (\pm 0.89)	4.83 (\pm 1.11)	0.446
SRT long-term storage total responses	39.3 (\pm 13.28)	44.77 (\pm 13.36)	0.118
SRT consistence long-term retrieval total responses	28.7 (\pm 12.11)	35.33 (\pm 10.54)	0.027
SRT delayed recall	7.27 (\pm 2.69)	10.05 (\pm 4.78)	0.007
SPART/total correct responses learning	21.93 (\pm 5.03)	22.51 (\pm 4.33)	0.456
SPART/total correct responses delayed recall	7.87 (\pm 2.01)	7.99 (\pm 1.57)	0.787
Attention/information processing speed SDMT total responses	51.97 (\pm 10.15)	62.67 (\pm 10.43)	0.000
Executive functions WLGT total responses	38.60 (\pm 11.37)	46.20 (\pm 11.85)	0.014
Working memory/information processing speed PASAT 2 sec. % of correct responses	52.57 (\pm 18.32)	67.19 (\pm 14.59)	0.001
Working memory/information processing speed PASAT 3 sec. % of correct responses.	77.18 (\pm 15.33)	84.80 (\pm 12.27)	0.038
ADD1 % of correct responses	92.73 (\pm 10.23)	97.70 (\pm 3.55)	0.001
Mood (CMDI)	22.66 (\pm 6.79)	24.76 (\pm 7.44)	0.258
Evaluation (CMDI)	18.73 (\pm 6.62)	19.4 (\pm 5.1)	0.664
Vegetative symptoms (CMDI)	29.93 (\pm 7.93)	33.26 (\pm 9.17)	0.138
EDSS	2.55 (\pm 1.75)	---	---

Table 1.- Descriptive statistics and between-group comparisons (one-way ANOVAs) in different socio-demographical and cognitive indices. Data are expressed as the number of MS and HC participants mean \pm SD (standard deviation), along with the probability values of the between-group comparisons. [Multiple Sclerosis patients (MS); Healthy controls (HC); Selective Reminding Test (SRT); 10/36 Spatial Recall Test (SPART); Word List Generation Test (WLGT); Paced serial Addition test (PASAT), Chicago Multiscale Depression Inventory (CMDI); Expanded Disability Status Scale (EDSS)].

To identify the main cognitive domains evaluated by the PASAT task (2 and 3 sec.), different linear regression analyses (for each group and for the whole sample) were performed. The independent variables included in these models were education level, IQ (measured with the Vocabulary and Matrix subtests of WAIS), attention and working memory using forward and backward digits of the WAIS battery and the tests included in the BRB-N. These analyses again revealed that two tests (backward digits and/or SDMT) accounted for the greatest percentage of variance in PASAT performance in MS patients and healthy controls (see Table 2). Scores in both tests were significantly related to the PASAT 2 sec. (for each group and for the whole sample), and to the PASAT 3 sec. (for the patient group and the overall sample) accuracy. However, in the control group, only the scores in the digits backward (and not SDMT) were appropriate predictors of the PASAT 3 sec. execution level.

Analysis of covariance (ANCOVA)

Finally, we performed different ANCOVAs to elucidate which cognitive processes were mainly responsible for the differences in PASAT performance between MS patients and healthy volunteers (Table 3). Notably, the introduction of the SDMT (but not the digits backward) scores as a covariate neutralized the group effect for PASAT 2 and PASAT 3, indicating that group effects were not significant when controlling for scores in this test. We may therefore assume that group effects on the PASAT and ADD1 tests depended on the SDMT scores, but not on the digits backward scores.

Table 2: Regression analysis

Group	Dependent variable	Predictors	<i>B</i>	R^2	F	Sig.
HC AND MS PATIENTS	PASAT 2 sec.	Digits Backward	.451	.502	28.767	$p=0.000$
		SDMT	.511			
	PASAT 3 sec.	Digits Backward	.415	.395	18.587	$p=0.000$
		SDMT	.438			
MS PATIENTS	PASAT 2 sec	Digits Backward	.487	.462	11.601	$p=0.000$
		SDMT	.408			
	PASAT 3 sec.	Digits Backward	.361	.515	14.335	$p=0.000$
		SDMT	.569			
HC CONTROLS	PASAT 2 sec.	Digit Backward	.492	.362	9.218	$P=0.001$
		SDMT	.425			
	PASAT 3 sec.	Digit Backward	.464	.187	7.661	$P=0.010$

Table 2.- Regression analysis of the PASAT 2 and 3 sec.. To identify the principal cognitive domains evaluated by each of the PASAT tasks separate forward stepwise linear regression analyses were performed for Multiple Sclerosis patients (MS) healthy controls (HC) and for all the participants as a whole. For these analyses, neuropsychological tests assessing different cognitive domains were used (see text for details). The standardized weights (beta values, *B*) of the predictors achieving a statistical significance, as well as the determination coefficient (R^2), F and P values of the regression equations, are presented.

Table 3 Analysis of covariance of the between-groups differences.

Covariable	PASAT 2		PASAT 3	
	Variable effect	Group effect [F(1,58)=11.69,p=0.001]	Variable effect	Group effect [F(1,58)=4.50,p=0.038]
Years of education	F(1,57)=6.66,p=0.012	F(1,57)=8.39,p=0.005	F(1,57)=4.84,p=0.032	F(1,57)=2.65p=0.109
Vocabulary	F(1,57)=2.6,p=0.112	F(1,57)=8.71,p=0.005	F(1,57)=2.75,p=0.103	F(1,57)=2.79,p=0.100
Matrix	F(1,57)=6.0,p=0.017	F(1,57)=9.47,p=0.003	F(1,57)=2.43,p=0.124	F(1,57)=3.39,p=0.071
Digits Forward	F(1,57)=13.56,p=0.001	F(1,57)=10.44,p=0.002	F(1,57)=5.83,p=0.019	F(1,57)=3.45,p=0.068
Digits Backward	F(1,57)=18.81,p=0.000	F(1,57)=11.93,p=0.001	F(1,58)=13.91,p=0.000	F(1,57)=3.84,p=0.055
Digits Backward	F(1,57)=13.87,p=0.000	F(1,57)=2.56,p=0.115	F(1,58)=11.38,p=0.001	F(1,57)=0.21,p=0.647

Table 3- Analysis of covariance of the between-groups differences. Analysis of covariance (ANCOVA) was used to ascertain which cognitive functions underlie the differences in performance accuracy between MS patients and healthy controls in the PASAT (2 and 3 sec.). Thus, the scores in different neuropsychological tests (see text for details) were used as covariates in a series of one-way ANOVAs and their impact (e.g. reductions of the between-groups F value) on the between-groups differences were assessed.

DISCUSSION

We have drawn two main conclusions from the present study: first, the PASAT is a complex task whose performance largely depends on information processing speed and working memory. On the other hand, the second main conclusion from the present study is that information processing speed might be the chief factor responsible for the poorer performance of MS patients in the PASAT task. In this regard, we introduce a new experimental task (ADD1) that could be

useful to obtain a purer measure of this cognitive domain in a PASAT-like experimental set-up.

As described in the introduction section, the PASAT task involves different cognitive domains, such as attention, information processing speed, working memory, and mental calculation abilities (Tombaugh, 2005). In this regard, as a first objective of the present study, we attempted to elucidate the different contributions of these cognitive components to the final performance of the PASAT task. Thus, the relationship between the PASAT 2 and 3 sec. and other neuropsychological tests that presumably measure cognitive functions related to the execution of this task was assessed by means of correlation and regression analyses. Both kinds of analysis revealed that PASAT (2 and 3 sec.) performance is consistently associated with the backward digits subtest of the WAIS-III battery and with the SDMT (included in the BRB-N). More specifically, regression analysis revealed that digits backward and the SDMT accounted for up to 50% of the variance in the PASAT task in both HC and MS patients. Since it is widely acknowledged that the SDMT is a reliable measure of information processing speed (Beatty et al., 1989; Huijbregts et al., 2004), whereas digits backward has been related to manipulation and maintenance processes of working memory (Gerton et al., 2004), our results suggest that information processing speed and working memory are the main cognitive processes involved in the execution of the PASAT (with a minor influence of IQ and mathematical abilities). This conclusion is in agreement with previous neuroimaging studies showing that successful execution of the PASAT engages a fronto-parietal network, very similar to that involved in classical working memory tasks (Audoin et al., 2003, Forn et al., 2006). These fMRI

findings do not underscore the possible role of information processing speed in PASAT performance, but rather reflect the more diffuse localization of this cognitive function, which could be more closely related to white matter alterations (Herdon, 2003).

On the other hand, despite working memory and information processing speed being the main cognitive functions involved in PASAT performance, the poorer execution of MS patients in this task seems to depend mainly on the latter. Several neuropsychological results of this study support this conclusion. First, comparing PASAT 2 vs. 3 sec. execution, group differences were more remarkable when the inter-stimuli interval was shorter and, consequently, faster information processing speed was required (Table 1). Furthermore, ANCOVAs revealed that between-groups differences in PASAT performance vanished only after including the SDMT scores as covariates (the “group effect” column in Table 3). In this way, regression analysis identified that for MS patients, and in contrast to the control group, the main predictor of PASAT performance was the SDMT scores. This difference was especially notable when considering the PASAT 3 sec. Indeed, the SDMT was highly associated with the PASAT 3 sec. scores for MS patients whereas it had no predictive value for the control group (Table 2). These results mean that a slower presentation of stimuli in healthy volunteers reduced the effect of individual differences in information processing speed, whereas working memory was the only relevant factor to predict their performance in the PASAT 3 sec. Conversely, this inter-stimuli lapse was still insufficient to ensure the proper execution of this task in at least some MS patients. Finally, MS patients displayed a poorer performance in the ADD1 task, a modified PASAT protocol

specifically designed to provide a better index of information processing speed (see below).

Collectively, the results of the present study indicate that the PASAT task involves two cognitive functions, namely information processing speed and working memory, and that reduced information processing speed is the main function responsible for the poor performance of MS patients in this task. These conclusions are in agreement with those from other studies which show interdependency between working memory and information processing speed (DeLuca et al., 2004; Legenfelder et al., 2006) as well as with the so-called "Relative Consequence Model" (DeLuca et al., 2004), which hypothesizes that difficulties in working memory (and likely other cognitive functions) observed in MS patients are primarily due to a deficient processing speed. The indication that a reduction in information processing speed is the primary factor underlying cognitive deficits in MS patients also seems to be compatible with the predictable consequences of myelin loss (Herdon, 2003). Therefore, measuring this cognitive trait could be especially appropriate for the neuropsychological characterization of MS patients.

In accordance with this idea, we developed a new task (ADD1), which shares several aspects with the original PASAT protocol used in the clinical assessment of MS patients, but which introduces a change in the relative weight of the main components of the PASAT task (arithmetic abilities, information processing speed and working memory load). Thus, in the ADD1 task, mental calculations are reduced to their simplest expression. This procedural modification diminishes the arithmetic difficulty of these operations but, because

only the last number heard has to be retained, it also reduces other aspects involved in the manipulation of information maintained in the working memory. In consequence, although the number of stimuli presented and the lapse between them is identical to that of the original PASAT 3 sec. protocol, in the ADD1 task the concurrence of working memory related processes is reduced and it seems to provide a purer index of information processing speed. This conclusion is supported by the fact that, as revealed by the same statistical methods used in our analysis of the PASAT task, the MS patients' performance as well as the between-group differences in the ADD1 task are only associated to the SDMT scores (supplementary Tables 1, 2 and 3). Therefore, in agreement with the rationale of the present study, we think that this task provides a purer measure of information processing speed, which makes it an interesting tool in the neuropsychological assessment of MS patients.

In summary, our results also suggest that although the PASAT involves a larger number of cognitive processes, the SDMT and the ADD1 could provide a better index of information processing speed, which seems to be a primary deficit in MS patients that spreads to other cognitive domains. In consequence, the SDMT (or the ADD1 task described here) could be suitable candidates to substitute the PASAT when attempting to reduce the degree of cognitive disability in MS patients to a single score. These two tasks provide some other additional advantages over the PASAT in the clinical context (e.g. they are simpler and show a lower refusal rate among the participants). Furthermore, there is increasing evidence to show that at least the SDMT shows a strong correlation with markers of brain injury in MS patients (Bermel et al. 2002; Cristodoulou et al., 2003) and that it can

be useful for the early detection (DeLoire et al., 2006) and continuous monitoring (Sepulcre et al., 2006) of cognitive impairments in this clinical population. Future research should be addressed to further explore the suitability of the SDMT and, perhaps, the ADD1 task as possible substitutes of the PASAT in the neuropsychological evaluation of MS patients.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Table 1 Regression analysis for MS patients and HC in ADD 1 task

Group	Dependent variable	Predictors	<i>B</i>	R^2	F	Sig
HC and MS PATIENTS	ADD 1	SDMT	.493	.243	18.59	<i>p=0.000</i>
MS PATIENTS	ADD 1	SDMT	.598	.358	15.596	<i>p=0.000</i>
HC	ADD 1	----	----	----	----	----

Supplementary Table 1.- Regression analysis of the ADD 1 task specifically designed for this study. To identify the principal cognitive domains evaluated by this task separate forward stepwise linear regression analyses were performed for Multiple Sclerosis patients (MS), healthy controls (HC) and for all the participants as a whole. The standardized weights (beta values, *B*) of the predictors achieving a statistical significance, as well as the determination coefficient (R^2), F and P values of the regression equations, are presented. From these results it is clear that this task is solely associated to the SDMT scores (whole sample). Interestingly, the HC group exhibited an almost perfect performance in this task and, indeed there was not variability enough to find any significant predictor of their execution. Conversely, as observed for the PASAT 3 sec. (Table 2), MS patients scores were heavily influenced by a measure of information processing speed (SDMT)

Supplementary Table 2.

Covariable	ADD 1	
	Variable effect	Group Effect [F(1,58)=4.87,p=0.031]
Years education	F(1,57)=0.94,p=0.335	F(1,57)=3.70,p=0.059
Vocabulary	F(1,57)=2.14,p=0.149	F(1,57)=3.21,p=0.078
Matrix	F(1,57)=2.66,p=0.108	F(1,57)=3.67,p=0.060
Digits Forward	F(1,57)=0.304,p=0.584	F(1,57)=4.40,p=0.040
Digits Backward	F(1,57)=1.15,p=0.288	F(1,57)=4.37,p=0.041
SDMT	F(1,57)=12.71,p=0.001	F(1,57)=0.224,p=0.638

Supplementary Table 2. Analysis of covariance of the between-groups differences in the ADD1 task. Analysis of covariance (ANCOVA) was used to ascertain which cognitive functions underlie the differences in performance between MS patients and healthy controls in this PASAT-based. Thus, the scores in different neuropsychological tests (see text for details) were used as covariates in a series of one-way ANOVAs and their impact (e.g. reductions of the between-groups F value) on the between-groups differences were assessed. The obtained results clearly show that this task is only associated to the SDMT scores (“variable effect” column) and that differences between groups in this task are also solely explained by this variable (“group effect column”).

REFERENCES

Fisk. J.D, & Archibald, J.C. (2001) Limitations of the Paced Auditory Serial Addition Test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 363-372.

Cutter, G.R., Baier, M.L., Rudick, R.A., Cookfair, D.L., Fisher, J.S., Petkau, Syndulko, K, Weinshenker, B.G., Antel P.J., Confavreux, C., Ellison, G.W., Lublin, F., Miller, A.E., Rao, S.M., Reingold, S., Thompson, A., Willoughby, E. (1999). Development of multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*, 122, 871-82.

Sartori, E & Edan, G. (2006). Assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Science*, 245, 169-175.

Rao, S.M in collaboration with the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society (1990). A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test in multiple sclerosis. In: Section of Neuropsychology, Medical College of Wisconsin, 1000 N. 92 Street, Milwaukee, WI 532226.

Tombaugh, TN. (2006). A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21:53-76.

Audoin, B., Ibarrola, D., Au Duong, M.V., Pelletier, J., Confort-Gouny, S., Malikova, I., Ali-Cherif, A., Cozzone, P.J., Ranjeva, J.P. (2005). Functional MRI study of PASAT in normal subjects. *MAGMA*, 18, 96-102.

Forn, C., Barros-Loscertales, A., Escudero, J., Belloch, V., Campos, S., Parcet, M.A., Ávila, C. (2006 a). Cortical reorganization during PASAT task in MS patients with preserved working memory functions. *Neuroimage*, 31, 686-91.

Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L., McDonald, W.I., Davis, F.A., Ebers, G.C., Johnson K.P., Sibley, W.A., Silberberg, D.H., Tourtellotte, W.W (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines of research protocols. *Annals of Neurology*, 13, 227-31.

Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33:1444-52.

Wechsler D. (2001). Wechsler Adult Intelligence Scale III. Madrid: TEA.

Sepulcre, J., Vanotti, S., Hernández, R., Sandoval, G., Cáceres, F., Garcea, O., Villoslada, P. (2006). Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Multiple Sclerosis*, 12, 187-95.

Nyenhuis, D.L., Luchetta, T., Yamamoto, C., Terrien, A., Bernardin, L., Rao, S.M., Garron, D.C. (1998). The development, standardization, and initial validation of the Chicago multiscale depression Inventory. *Journal of Personality Assessment*, 70, 386-401.

Beatty, W.W., Goodkin, D.E., Monson, N., Beatty, P.A.(1989). Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 46, 1113-1119.

Huijbregts, S.C.J., Kalkers, N.F., de Sonneville LMJ, de Groot , V., Reuling, I.E.W., Polman, C.H. (2004). Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*, 63, 335-339.

Geton, B.K., Brown, T.T., Meyer-Lindenberg, A., Kohn, P., Holt, J.L., Olsen, R.K., Berman, K.F. (2004). Shared and distinct neurophysiological components of the digits forward and backward task as revealed by functional neuroimaging. *Neuropsychologia*, 42, 1781-1787.

Herndon, R.M. (2003). Multiple Sclerosis: Immunology, pathology and pathophysiology. In: New York: Demos Medical Publishing, Inc.; 185-197.

DeLuca, J., Chelune, G.J., Tulskey, D.S., Lengerfelder, J., Chiaravalloti, D. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26, 550-62.

Lengerfelder, J., Bryant, D., Diamond, B.J., Kalmar, J.H., Moore, N.B., Peluca, J. (2006). Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 229-238.

Christodoulou, C., Krupp, L.B., Liang, Z., Huang, W., Melville, P., Roque, C., Scherl, W.F., Morgan, T., MacAllister, W.S., Li, L., Tudorica, L.A., Li, X., Roche, P., Peyster, R. (2003). Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology*, 60: 1793-1798.

Diehr, M.C., Cherner, M., Wolfson, T.J., Miller, S.W., Grant, I., Heaton, R.K. (2003). The 50 and 100 short forms of the Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT): demographically corrected norms and comparisons with the full PASAT in normal and clinical samples. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25, 571-85.

Deloire, M.S.A, Bonnet, M.C., Salort, E., Arimone, Y., Bourdineau, M., Petry, K.G. Brochet, B. (2006). How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis*, 12, 445-52.

A la vista dels resultats obtinguts pot dir-se que aquests treballs han donat compliment als dos objectius generals per als quals van ser dissenyats. Així, els diferents estudis realitzats han permès aclarir que la memòria de treball i la velocitat del processament de la informació són les funcions cognitives avaluades pel PASAT, i també com cadascuna d'aquestes contribueix al rendiment final en aquesta prova. En segon lloc, també s'aporten una sèrie d'indicis experimentals que apunten a una reducció en la velocitat del processament de la informació com el factor principal per a explicar el baix rendiment dels pacients amb EM en aquesta prova neuropsicològica. Finalment i encara que no era un dels objectius centrals d'aquest treball, també s'ha obtingut informació rellevant per a introduir millores en l'ús d'aquesta tasca com un eina d'avaluació neuropsicològica per a aquest pacients.

D'aquesta manera, a partir de les dades dels dos primers estudis inclosos en el treball, així com altres que s'han publicat per altres grups de forma més o menys coetània (Audoin i col·l, 2003,2005), podem concloure que l'execució del PASAT està associada a un patró d'activitat cerebral ben semblant al que es pot observar en altres tasques prototípiques de memòria de treball, com és el n-back. Hem pogut observar, doncs, que durant la realització de les dues tasques (PASAT i n-back) s'activa el circuit frontoparietal involucrat en la memòria de treball. Concretament, en els dos estudis s'observen activacions en diferents àrees frontals (BA 9, 10 i 6) involucrades en el procés de l'executiu central (atencionals i de manipulació de la informació), àrees més

ventrals (BA 44 i 45) relacionades amb la parla subvocal i les àrees parietals BA 7 i 40, relacionades predominantment amb el magatzem fonològic (vegeu l'apartat 2.3.2 de la introducció). D'altra banda, entre les dues tasques hi ha una diferència important quant a la lateralització de les activacions, on el n-back requereix activacions més bilaterals de les àrees anteriorment exposades. Possiblement, les activacions de l'hemisferi dret són degudes a la implicació visoespacial que requereix el manteniment de la posició de l'estímul (en aquest cas les lletres) per a resoldre amb èxit la tasca.

Una altra troballa experimental ben rellevant d'aquests estudis és que per a mantenir un nivell d'execució normal en el PASAT i n-back els pacients amb EM incrementen l'activitat d'una sèrie d'àrees cerebrals addicionals que es mostren silents en els subjectes sans. Aquestes activacions compensatòries en pacients amb una execució normal de la prova es troben situades en els dos estudis en les àrees anatòmiques frontals BA 9, 44 i 45 de l'hemisferi esquerre, en el cas de la tasca PASAT, i en BA 44 i ínsula en el nivell bilateral en el cas de la tasca n-back. Es pot així concloure que, almenys en certes etapes de la malaltia, els dèficits funcionals d'aquest pacients envers la memòria de treball poden ser compensats mitjançant el reclutament d'un major nombre d'àrees cerebrals. Queda pendent d'estudi la possibilitat i eficàcia de facilitar (mitjançant intervencions neuropsicologies i/o farmacològiques) aquest tipus de processos en fases més avançades de la malaltia.

A més, aquestes activacions compensatòries són també rellevants perquè podrien aportar informació sobre la natura dels dèficits que els pacients tenen pel que fa a aquesta funció cognitiva. És a dir, si aquestes activacions són un mecanisme de compensació haurien d'estar localitzades en els mateixos circuits/estructures neurals que presenten algun tipus d'anomalia funcional. En aquest sentit, alguns treballs han proposat que els dèficits en memòria de treball semblen derivats de dificultats en l'anomenat executiu central, és a dir, el sistema atencional de la memòria de treball, que s'encarrega de coordinar i manipular la informació, localitzat fonamentalment a les àrees prefrontals dorsolaterals BA 9 i 10 (Diamond i col·l, 1997; D'Esposito i col·l, 1996; Cabeza and Nyberg, 2000). Per contra, altres autors han hipotetitzat que el subsistema responsable de les alteracions en memòria de treball podria ser una capacitat limitada per al manteniment de la informació de la parla subvocal (*rehearsal*), localitzat anatòmicament en el nivell del lòbul prefrontal ventrolateral BA 44, 45 i 47 (Ruchkin i col·l, 1994; Rao i col·l, 1993; Litvan i col·l, 1988). En aquest sentit, els dos primers estudis d'aquest treball ens mostren activacions en les àrees anatòmiques encarregades de la parla subvocal (BA 45 i adjacent BA 44) mentre que activacions compensatòries relacionades amb l'executiu central (BA 9) sols van ser observades durant la realització del PASAT. Aquests resultats semblen indicar que els mecanismes compensatoris, i per tant els dèficits, dels pacients amb EM en tasques de memòria de treball podrien estar més relacionats amb la parla subvocal. Futurs estudis són també necessaris per a poder validar aquesta proposta.

Una conceptualització alternativa als problemes de memòria de treball en aquest pacients són els que consideren aquests dèficits com una manifestació secundària d'alteracions més bàsiques. En aquest sentit, De Luca i col·l (2004) han introduït la hipòtesis del Model Relatiu de la Conseqüència (de l'anglès *Relative Consequence Model*) que suggereix que la velocitat del processament de la informació és la principal funció alterada en els pacients amb EM i que aquesta influeix de forma directa en altres funcions cognitives. Actualment aquesta proposta sembla trobar un suport creixent i són diversos els estudis que assenyalen l'alentiment de la velocitat del processament de la informació com a responsable dels dèficits en memòria de treball (Lengerfelder i col·l, 2006; Parmenter i col·l, 2006; DeLuca i col·l, 2004).

Tenint en compte aquesta hipòtesi vam decidir incloure un estudi on es poguera observar una possible implicació de la velocitat del processament de la informació en l'execució del PASAT. S'ha d'aclarir en aquest punt que es coneix molt poc sobre la neuropatologia que subjau a una reducció de la velocitat del processament de la informació i encara que es considera una funció cognitiva en si mateixa, potser s'hauria de considerar com una característica que subjau a diverses funcions cognitives i/o també es podria considerar com un tret cognitiu característic de cada subjecte. En aquest sentit, existeixen teories al respecte de la implicació de la velocitat del processament i la seua relació amb el nivell d'intel·ligència general (CI) (Rijsdijk i col·l, 1998; 1997) i també amb el grossor de la mielina (Miller, 1994) i amb lesions periventriculars de substància blanca en el cas del pacients amb EM (Herdon, 2003). Sembla per tant encertat pensar que un

trencament de la substància blanca provoqui un alentiment generalitzat del processament de la informació en aquests pacients que repercuteix a nivell general en totes les funcions cognitives, deixant de banda les característiques individuals de cada subjecte. En conseqüència, i tenint en compte les bases patològiques inicials de l'EM (afectació de la mielina) i la més que probable relació entre la velocitat de conducció de l'impuls nerviós amb la velocitat del processament de la informació, l'últim estudi d'aquest treball es va portar a terme des d'una perspectiva conductual i no va incloure cap tècnica de neuroimatge, tenint en compte que les bases anatòmiques de la velocitat del processament potser no siguin observables a nivell macroscòpic.

En primer lloc, aquest estudi va demostrar que les puntuacions en tasques que fonamentalment avaluen memòria de treball (subtest de dígit inverses de la bateria WAIS) i una altra tasca influenciada per la velocitat del processament de la informació com és el SDMT (Huijbregts i col·l, 2006; Beatty i col·l, 1989) són els millors predictors rellevants per a explicar els nivells d'errors en el PASAT. A més, el fet que el percentatge de variància explicada per l'equació de regressió múltiple per aquests dos predictors fóra tan elevada permet concloure que la memòria de treball i la velocitat del processament de la informació són els dos elements fonamentals per a descriure i predir els resultats obtinguts per qualsevol subjecte en aquesta tasca. Aquesta observació sembla clarament coincident, d'una banda, amb les conclusions dels estudis de neuroimatge ja comentats i amb la intenció inicial amb la qual va ser dissenyat el PASAT (Tomabaugh, 2005).

D'altra banda, aquest mateix estudi aporta evidències suficients per a poder concloure que, de les dues funcions cognitives relacionades amb l'execució de la tasca PASAT, memòria de treball i velocitat del processament, és aquesta última la que provoca que els pacients amb EM mostren dificultat en la realització del PASAT. De fet, tal com van demostrar les proves de covariància de l'estudi esmentat, les diferències entre tots dos grups en l'execució del PASAT s'esvaïen si controlàvem (estadísticament) la influència de la velocitat del processament de la informació. Pel contrari, aquestes diferències entre pacients amb EM i subjectes sans es mantenen si s'elimina la variància deguda a un rendiment diferent pel que fa a la memòria de treball i altres dominis cognitius. És a dir, encara que l'execució del PASAT sols es pot descriure i predir atenent conjuntament el nivell de funcionalitat de la memòria de treball i la velocitat de processament de la informació, el pitjor rendiment dels pacients amb EM en aquesta tasca es deu a una reducció d'aquesta última. Aquesta conclusió no sols sembla estar d'acord amb allò que proposa el Model Relatiu de la Conseqüència proposat per DeLuca i col·l (2004) descrit amb anterioritat, sinó també amb la convicció creixent que mesuraments de la velocitat del processament de la informació poden ser les més adequades per resumir i monitorar l'evolució del rendiment cognitiu d'aquest pacients (Cristodoulou i col·l, 2003; Bemel i col·l, 2002; DeLuca i col·l, 2004; Legenfelder i col·l, 2006).

La conclusió que una reducció de la velocitat del processament de la informació és el dèficit que millor explica una

baixa execució en els pacients amb EM respecte als controls, no sols permet conèixer millor les alteracions neuropsicològiques d'aquesta població clínica, sinó que també es pot traduir en informació rellevant per a optimitzar la seua avaluació. En aquest sentit, tal com s'ha demostrat en els dos primers estudis, almenys inicialment, aquest pacients poden compensar els seus dèficits cognitius i sembla que això pot reptar la identificació dels dèficits i conseqüentment la seua rehabilitació. Aquest fet sols és observable en forma d'activacions compensatòries en el patró d'activitat cerebral associat a l'execució de tasques complexes com ara el PASAT o el n-back. Per tant, una primera via de millora és l'ús conjunt de tasques tant cognitives, com ara el PASAT o el n-back, amb tècniques de neuroimatge funcional. Tot i que això pot semblar un fet obvi, no és habitual que l'avaluació clínica dels pacients amb EM seguisca aquesta estratègia, sinó que es restringeix a l'àmbit de la recerca. És necessari, per tant, un major esforç en aquest sentit, però també per a poder establir les condicions metodològiques òptimes en l'ús d'aquestes tasques de tal forma que puguen esdevenir protocols rutinaris en l'àmbit clínic i que faciliten la comparació entre els estudis que se'n deriven.

En aquest sentit, durant l'execució d'aquest treball, van esdevenir diversos treballs que tant en RMf com en estudis purament conductuals s'utilitzava el PASAT com a eina neuropsicològica per a avaluar el dèficit cognitiu en els pacients amb EM (Audoin i col·l, 2003; Mainero i col·l, 2004; DeLuca i col·l, 2004; Legenfelder i col·l, 2006; Parmenter i col·l, 2006). S'ha d'assenyalar que encara que tots els estudis de RMf on s'utilitza el PASAT han observat activacions compensatòries en aquest,

resulta difícil poder establir conclusions satisfactòries de tots els treballs conjuntament, atesa la diversa metodologia utilitzada. Una divergència notable en els esmentats estudis és el control de l'execució efectiva de la tasca dins de l'escàner. Així, l'objectiu principal del tercer estudi inclòs en aquesta tesi, va ser comparar l'execució del PASAT auditiu, més utilitzat en la pràctica clínica, durant la realització de dos tipus de respostes, silents o verbals, per a poder avaluar de forma objectiva i sistemàtica si el requeriment d'aportar una resposta verbal («oberta») produeix algun tipus d'alteració en el registre del patró d'activació cerebral observant durant la realització del PASAT. Dos són els resultats més importants resultat d'aquest estudi metodològic. D'una banda, les activacions observades durant les dues respostes van activar les àrees descrites anteriorment i involucrades en la memòria de treball. En segon lloc, un altre aspecte important és el fet que les respostes obertes (verbals) no aporten un patró de distorsió dels resultats important. Podem concloure, per tant, que el PASAT auditivoverbal amb respostes obertes és una bona tasca per a avaluar i objectivar les àrees relacionades en la memòria de treball i avaluar a pacients amb EM dins de l'escàner. Aquest aspecte metodològic resulta clau perquè és important que els experimentadors puguin tenir la certesa que el subjecte està realitzant de forma correcta la tasca objecte d'estudi, en aquest cas el PASAT.

A més a més, la possibilitat de controlar l'execució del PASAT auditivoverbal (l'utilitzat en el procés d'avaluació clínica així com en tots els estudis d'aquests treball) sense cap distorsió significativa del patró cerebral, assenyala la viabilitat del seu ús en

conjunció amb tècniques de neuroimatge. En aquest sentit, cal destacar que amb anterioritat havien aparegut treballs encaminats al desenvolupament de variants del PASAT «adequades» per al seu ús conjunt amb tècniques de neuroimatge, com és el cas del PASAT visual (Lazaron i col·l, 2003), però que aquestes variants han sigut qüestionades, ja que els pacients amb EM mostren una pitjor execució durant la realització del PASAT auditivoverbal respecte al visual (Diamond i col·l, 1997). De fet, l'ús de versions visuals del PASAT redueixen la dificultat d'aquesta tasca en eliminar la interferència entre els estímuls d'entrada i d'eixida amb una mateixa entrada sensorial i allunyen aquesta versió «adaptada» de la realitat clínica (Fos i col·l, 2000; Diamond et al, 1997). Així doncs, aquest estudi demostra que el PASAT auditivoverbal pot ser també emprat en estudis que impliquen l'ús de RMf i que es pot controlar l'execució de la mateixa manera que es fa en l'avaluació neuropsicològica (amb respostes verbals), fent innecessàries altres adaptacions que allunyen aquesta tasca del seu disseny original.

Dins de la perspectives de millores metodològiques, aquest treball també aporta informació sobre el possible ús d'altres proves neuropsicològiques que avaluen les mateixes funcions que el PASAT (memòria de treball i velocitat del processament) però que siguin tolerades millor pels pacients i altres poblacions clíniques susceptibles de ser avaluades mitjançant aquesta tasca. En aquest sentit, és important tenir en compte que aquesta prova, encara que és sensible en diverses patologies neurològiques, no és una tasca ben acceptada no només pels pacients, sinó tampoc pels subjectes sans (Holdwick i Wingenfeld, 1999), que molt sovint es

neguen a portar-la a terme perquè no entenen massa bé el que han de fer o se senten incapacitats per a completar-la. Per tant, diverses poden ser les opcions per a elegir una altra tasca semblant al PASAT que avalue memòria de treball però influenciada per la velocitat del processament de la informació. Un estudi conductual recent ha conclòs que la tasca n-back podria ser un bon substitut del PASAT (Parmenter i col·l, 2006) ja que segons els autors el desenvolupament d'aquesta tasca també es troba influenciat per la velocitat del processament. En aquest treball hem vist com les dues tasques activen àrees similar relacionades amb la memòria de treball, i que la tasca n-back podria ser millor tasca per a avaluar un dany cerebral més extens, ja que a diferència del PASAT activa àrees anatòmicament disperses (circuit frontoparietal en el nivell bilateral), que requereixen una bona connexió anatòmica entre si, i que potser una tasca més sensible al dany axonal difús, patologia característica de l'EM. D'altra banda, en l'estudi conductual es proposa una altra tasca alternativa al PASAT, anomenada ADD 1. Aquesta tasca, com el PASAT que s'utilitza habitualment en la pràctica clínica, diferencia entre pacients i controls. A més, podem afirmar que la tasca ADD 1 és un mesurament més pur de la velocitat del processament, i que anul·la a més a més les implicacions d'habilitat aritmètica que requereix la tasca PASAT tradicional. L'inconvenient que presenten aquestes dues proves neuropsicològiques que es proposen com substitutes del PASAT és que tant el n-back com la tasca ADD 1 manquen d'estudis que aporten dades normatives per a interpretar els seus resultats.

En aquest sentint, estudis recents aporten dades que suggereixen que la tasca neuropsicològica SDMT podria ser emprada com a substituta del PASAT. Tal com han reflectit altres autors, aquesta prova és un bon mesurament de velocitat del processament (Beatty i col·l, 1989; Huijbregts i col·l, 2004). A més a més, aquest test s'ha mostrat sensible i específic per a valorar les alteracions cognitives dels pacients amb EM (DeLoire i col·l, 2006) i s'ha observat una forta correlació entre aquesta tasca i les lesions observades en el nivell estructural en tècniques de neuroimatge (Christodoulou i col·l, 2003; Bemel i col·l, 2002). Tenint en compte totes aquestes variables a favor i afegint el fet que resulta una prova fàcil i ràpida de passar en la pràctica clínica, futurs estudis han d'anar encaminats a avaluar objectivament les funcions cognitives implicades en la realització d'aquesta prova neuropsicològica i la seua utilitat en la valoració precoç dels dèficits cognitius dels pacients amb EM, així com la seua utilitat com a prova de cribratge i monitoratge de les alteracions cognitives en aquest pacients per a poder substituir la prova PASAT en bateries dissenyades per a l'ús d'una avaluació ràpida i eficaç d'aquest pacients, com és el cas de la MSFC.

Com a conclusió final podem afirmar que el PASAT és un test neuropsicològic que mesura dues funcions cognitives íntimament relacionades com són la velocitat del processament de la informació i la memòria de treball. Un alentiment en la velocitat del processament (o bradipsíquia), sembla ser la causa responsable del baix rendiment del pacients amb EM durant l'execució del PASAT, i possiblement també del rendiment en altres funcions cognitives seguin el Model Relatiu de la Conseqüència. Encara

que el PASAT es mostra molt sensible a la velocitat del processament i hem mostrat que pot ser utilitzat de forma eficaç tant en tècniques de neuroimatge com en una exploració neuropsicològica rutinària, aquesta tasca també presenta una sèrie d'inconvenients. En aquest sentit en aquests treball s'han proposat diverses proves alternatives que en un futur podrien substituir de forma vàlida i fiable la prova neuropsicològica objecte d'estudi. Finalment, i tenint en compte les dades aportades sobre la importància que presenta un alentiment de la velocitat del processament de la informació en el rendiment cognitiu dels pacients amb EM, pensem que futurs estudis han d'anar encaminats a estudiar la relació d'aquesta característica cognitiva amb les alteracions de substància blanca. Encara que en aquest treball l'avaluació de la velocitat del processament s'ha abordat des d'un punt de vista conductual, actualment i de forma més precisa en el futur, els estudis de connectivitat entre àrees realitzats en RMf poden donar llum a aquesta qüestió.

En referència a les activacions compensatòries observades en dos dels estudis d'aquest treball i en altres treballs desenvolupats durant els últims anys, podria ser un bon abordatge partir de l'estudi de com la velocitat del processament influeix en el rendiment dels dos subprocessos de la memòria de treball, com són l'executiu central i la parla subvocal, ambdós relacionats amb el baix rendiment dels pacients amb EM en les tasques de memòria de treball.

D'altra banda, considerem que estudis futurs de caire conductual, haurien d'anar encaminats a corregir diversos

problemes metodològics, com ara l'homogeneïtzació del grup objecte d'estudi, la fiabilitat i validesa de les tasques utilitzades, la relació entre els resultats i altres variables dependents, com ara els anys d'evolució, nombre de brots, etc. Creiem que la forma d'arribar a entendre una malaltia tan complexa requereix l'ús combinat d'eines neuropsicològiques més clàssiques i les tècniques de neuroimatge. A més a més, i tal com s'ha vist en el capítol introductor i d'aquest treball, diferents tècniques o metodologies més noves com ara la TM i TD, l'espectroscòpia o la connectivitat en RMf, poden proporcionar millors resultats per a entendre els desenvolupament de les alteracions cognitives en aquests pacients.

En aquest sentit, tenint en compte els problemes metodològics anteriorment exposats, és necessari comentar de forma breu diverses limitacions que presenten els estudis aquí presentats. Fonamentalment, pel que fa als dos primers treballs de neuroimatge (estudi del PASAT i n-back), aquest dos haurien quedat molt més complerts amb l'aportació de més variables que pogueren influir en l'execució de la tasca, com és el mesurament del volum total lesionat, lesions observades en les àrees d'interès objecte d'estudi (àrees frontoparietals), o la correlació entre l'execució de la tasca en el nivell conductual i activació observada en la neuroimatge. D'altra banda, pensem que estudis longitudinals similars als realitzats amb les tasques motores, poden aportar una visió més real de si el que nosaltres hem anomenat «activacions compensatòries» ho son en realitat, i com aquestes evolucionen al llarg del temps.

Finalment, és necessari que hi haja una transferència de coneixements i conceptes entre l'àmbit de la recerca i la praxis clínica. Així, ben sovint el tractament d'aquests pacients no incorpora les troballes experimentals fetes en estudis de caire més bàsic (ex. el reclutament d'activacions compensatòries pot ser un aspecte que cal considerar en la rehabilitació de l'EM) mentre que, de vegades, aquests estudis tampoc tenen en compte les necessitats clíniques d'aquest pacients (ex. manquen estudis en rehabilitació).

En aquest sentit, estudis futurs del nostre grup d'investigació pretenen anar encaminats a l'estudi d'una altra prova cognitiva que sembla ser sensible a la velocitat del processament de la informació, com és el cas del SDMT. Així doncs, i tenint en consideració la superació de les limitacions que els estudis presents tenen, els propers treballs pretenen anar encaminats a delimitar les àrees anatòmiques implicades en l'execució del SDMT, així com la relació amb variables relacionades amb la velocitat del processament, com és el cas de les lesions en substància blanca. D'altra banda, també resulta d'interès la comparació d'aquesta nova tasca cognitiva amb la tasca PASAT, ja que com s'ha afirmat en aquest apartat, el SDMT podria ser un bon substitut del PASAT en la pràctica clínica, ja que és fàcil de realitzar i més amena que el PASAT, i correlaciona amb el volum total lesionat. Queda pendent, per tant, observar si el SDMT pot ser una bona prova de cribratge per a motoritzar el dany cognitiu en els pacients amb EM. Esperem que en aquests propers estudis que actualment es troben en la fase inicial, puguem comptar amb la utilització d'eines més noves (com és el cas de la connectivitat,

TM o TD) que en el cas de la velocitat del processament de la informació i de l'EM, poden aportar dades molt interessants per a poder entendre millor aquest dèficit cognitiu tan central en aquesta malaltia.

1. La tasca PASAT activa el circuit frontoparietal relacionat amb la memòria de treball amb un predomini de lateralització esquerra.
2. La tasca n-back activa el circuit frontoparietal relacionat amb la memòria de treball en el nivell bilateral.
3. En comparació amb els participants sans, els pacients amb EM que no presenten dèficits en memòria de treball, mostren activacions compensatòries durant l'execució de la tasca PASAT en les àrees frontals ventrals (BA 44 i 45) de l'hemisferi esquerre.
4. En comparació amb els participants sans, els pacients amb EM que no presenten dèficits en memòria de treball, mostren activacions compensatòries durant l'execució de la tasca n-back en les àrees frontals ventrals (BA 44 i ínsula) en el nivell bilateral.
5. La tasca PASAT requereix la funció de memòria de treball i la velocitat del processament de la informació per a la seua correcta execució.
6. Un alentiment de la velocitat del processament de la informació sembla ser la característica que provoca que els pacients amb EM tinguen un baix rendiment en l'execució d'aquesta prova.
7. Metodològicament, el PASAT amb respostes verbals, és una bona prova per utilitzar en RMf, ja que no s'observen activacions addicionals degudes als moviments de la parla. Aquest fet es produeix perquè que el PASAT demana respostes verbals discretes.
8. És recomanable requerir respostes verbals durant l'execució del PASAT dins l'escàner, atès que es poden registrar les respostes dels participants assegurant la realització de la tasca objecte d'estudi i, a més, aquesta execució resulta més ecològica i comparable a la que es realitza en la pràctica clínica diària.

6.1 ACRÒNIMS

ANT: Amsterdam Neuropsychological Task

BA: Brodmann àrea

BOC: Bandes oligoclonals

BRB-N: Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test

CDA: Coeficient de difusió aparent

CI: Coeficient d'intel·ligència

Co: Colina

Cr: Creatina

EDSS: Expanded Disability Status Scale

EM: Esclerosi múltiple

Gd: Gadolini

IgG: Immunoglobulines

MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite

NAA: N-Acetil Aspartat

PET: Tomografia per emissió de positrons

PP: Primàriament-progressiva

RM: Ressonància magnètica

RMf: Ressonància magnètica funcional

RR: Remitent-recurrent

SDMT: Symbol Digit Modalities Test

SNC: Sistema nerviós central

SP: Secundàriament-progressiva

SPART: Spatial Recall Test

SRT: Selective Reminding Test

TD: Tensor de difusió

TD: Tensor de difusió

TM: Transferència per magnetització

WAIS: Wechler Adult Intelligence Scale

WCST: Test de classificació de cartes de Wisconsin

WLGT: Word List Generation Test

WMS: Wechler Memory Scale

6.2. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 443-446.

Ackerman KD, Rabin B, Heyman R, Anderson BP, Houck PR, Frank E. Stressful life events precede multiple sclerosis disease exacerbations. *Psychosom Med* 2000; 62: 916-920.

Amato MP, Ponziani G, Pracucci G, Bracco L, Siracusa G, Amaduci L. Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch. Neurol* 1995; 52: 168-172.

Arnett P, Forn C,. Evaluación neuropsicológica en la Esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2007; 44: 166-172.

Arnett P. Neuropsychological presentation and treatment of demyelinating disorders. Dins: Halligan P, Kischka U, Marshall JC eds. *Handbook of clinical neuropsychology*. Oxford University Press, 2003.

Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Bender WI, Wurst JM, Tippin JM. Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity. *Neuropsychology* 1999a; 13:546-556.

Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Randolph JJ, Grandey AA. Relationship between coping, cognitive dysfunction and depression in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 2002;16:341-55.

Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Wright B, Bender WI, Wurst JM, Tippin JM. Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology* 1999b; 13:434-446.

Arnett PA, Rao SM, Bernardin L, Grafman J, Yetkin FZ, Lobeck L. Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology* 1994; 44: 420-425.

Atkinson RC, Shiffrin RM. Human memory: A proposed system and its control processes. Dins: Spence, K. W., Spence, J. T. (Eds.) "The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory (Vol. 2)". Academic Press, 1968.

Au Duong MV, Audoin B, Boulanouar K, Ibarrola D, Malikova I, Confort-Gouny S, Celsis P, Pelletier J, Cozzone PJ, Ranjeva JP. Altered functional connectivity related to white matter changes inside the working memory network at the very early stage of MS. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25:1245-1253.

Audoin, B.; Ibarrola, D.; Ranjeva, JP.; Confort-Gouny, S.; Malikova, I.; Ali-Chérif, A.; Pelletier J.; Cozzone, P. Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. *Hum Brain Mapp* 2003; 20: 51-58.

Ávila C, Barrós-Loscertales A, Parcet-Ibars MA, Belloch-UgartE V, Campos-Hernández S, Feliu-Tatay R, González-Darder, J.M. Aplicaciones de la Resonancia Magnética funcional en pacientes prequirúrgicos : funciones motoras, de memoria y lingüística. *Rev. Neurol.* 2003 ; 37: 567-578.

Awh E, Jonides J, Smith EE, Schumacher EH, Koeppe RA, Katz S. Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory: evidence from PET. *Psychol Sci.* 1996; 7: 25-31.

Baddeley, A. The episodic buffer: a new component of working memory?. *Trends Cogn Sci.* 2000; 4: 417-423.

Baddeley, A. The fractionation fo working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* . 1996 ; .. 93: 13468-13472.

Baddeley, A. *Working memory.* New York: Oxford University Press. 1986.

Baddeley, A. *Working memory.* *Science* 1992; 225: 556-559.

Baddeley, AD, Hitch, G. (1974). *Working memory.* In G.A. Bower (Ed.). *Recent advances in learning and motivation*, Vol. 8. New York : Academic Press.

Bakshi R, Czarnecki D, Shaikh ZA, Priore RL, Janardhan V, Kaliszky Z. Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport: for rapid communication of neuroscience research* 2000; 1: 1153-1158.

Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA. Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1989; 46: 1113-1119.

Beatty WW, Monson N. Picture and motor sequencing in multiple sclerosis. *J Clin Exp J Clin Exp Neuropsychol.* 1994;16:165-172.

Beatty WW, Paul RH, Blanco CR, Hames KA, Wilbanks SL. Attention in multiple sclerosis: correlates of impairment on the WAIS-R digit span test. *Appl. Neuropsychol.* 1995; 2: 139-144.

Beatty, WW.; Paul RH, Wilbanks SL, Hames KA, Blanco CR, Goodkin DE. Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the screening examination for cognitive impairment (SEFCI). *Neurology* 1995; 45: 718-723.

Becker JT, Mintun MA, Diehl DJ, Dobkin J, Martidis A, Madoff DC, Dekosky ST. Functional neuroanatomy of verbal free recall: a replication study. *Hum Brain Mapp* 1994; 1: 284-292.

Benedict RH, Bakshi R, Simon JH, Priore R, Miller C, Munschauer F. Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002a;14:44-51.

Benedict RH, Bruce JM, Dwyer MG, Abdelrahman N, Hussein S, Weinstock-Guttman B, Garg N, Munschauer F, Zivadinov R. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2006;63:1301-1306.

Benedict RH, Fischer JS, Archival CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, Chelude, GJ, Fisk JD, Langdon DW, Caruso L, Foley F, LaRocca NG, Vowels L, Weinstein A, DeLuca J, Rao SM, Munschauer F. Minimal Neuropsychological Assesment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol*. 2002b, 16: 381-97.

Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol* 2004; 61:226-230.

Benedict RH.. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunctions, mood disturbances, and personality disorders in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging* 2004; 3: 36-45.

Berg D, Maurer M, Warmuth-Metz M, Rieckmann P, Becker G. The correlation between ventricular diameter measured by transcranial sonography and clinical disability and cognitive dysfunction in MS patients with Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 2000; 1289-1292.

Berg D, Supprian T, Thomas J, Warmuth-Metz M, Horowski A, Zeiler B. Lesions pattern in patients with multiple sclerosis and depression. *Multiple Sclerosis* 2000; 6: 156-162.

Bermel RA, Innus MD, Tjoa CW, Bakshi R. Selective caudate atrophy in multiple sclerosis: A 3 D MRI parcellation study. *Neuroreport* 2003a; 14: 335-339.

Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 283-288.

Brainin M, Goldenberg G, Ahlers C, Reisner T, Neuhold A, Deecke L. Structural brain correlates of anterograde memory deficits in multiple sclerosis. *J Neurol* 1988; 235:362-5.

Brickman AM, Zimmeman ME, Paul RH, Stuart MG, Tate DF, Cohen RA, Williams LM, Clark RC, Gordon E. Regional whit matter and

- neuropsychological functioning across the adult lifespan. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 444-453.
- Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000; 4: 215-422.
- Cader S, Cifelli A, Abu-Omar Y, Palace J, Matthews PM. Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2006;129:527-37.
- Callenan MM, Longsdail JJ, Ron MA, Warrington EK. Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis. A psychometric and MRI study. *Brain*. 1989; 112: 361-374.
- Charcot JM. Lectures on the disease of the Nervous System delivered at La Salpêtrière. London: New Sydenham Society. 1877; 194-1955.
- Chee MWL, Sriram N, Siong Soon C, Ming Lee K. Dorsolateral prefrontal cortex and the implicit association of concepts and attributes. *Neuroreport* 2000; 11: 135-40.
- Chein JM, Fissell K, Jacobs S, Fiez JA. Functional heterogeneity within Broca's area during verbal working memory. *Physiol Behav* 2002; 77:635-639.
- Chiaravalloti N, Hillary F, Ricker J, Christodoulou C, Kalnin A, Liu WC, Steffener J, DeLuca J. Cerebral activation patterns during working memory performance in multiple sclerosis using fMRI. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005;27:33-54.
- Christodoulou C, Krupp LB, Liang Z, Huang W, Melville P, Roque C, Scherl WF, Morgan T, MacAllister WS, Li L, Tudorica LA, Li X, Roche P, Peyster R. Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology* 2003; 60: 1793-1798.
- Christodoulou C, Krupp Lb, Liang Z, Huang W, Melville P, Roque C, Scherl WF, Morgen T, MacAllister WS, Tudorica LA, Li X, Roche P, Peyser R. Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology* 2003; 60: 1793-1798.
- Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister W, Elkins LE, Krupp LB. Effects of donepezil on memory and cognition in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2006;245:127-36
- Cohen RA, Fisher M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1989;46:676-80.
- Collette F, Hogge M, Salmon E, Van der Linden M. Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience* 2006; 139:209-221.

Collette F, Van der Linden M, Laureys S, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, Salmon E. Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. *Hum Brain Mapp* 2005; 25:409-423.

Collette F, Van der Linden M. Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neurosci Biobehav Rev* 2002, 26: 105-125.

Collette F; Salmon E, Van der Linden M, Chicherio C, Belleville S, Degueldre C, Delfiore, G, Franck G. Regional brain activity during tasks devoted to the central executive of working memory. *Cogn Brain Res* 1999; 7: 411-417.

Collette, F.; Van der Linden, M.; Debiore, G.; Delgueldre, C.; Luxen, A.; Salmon, E. (2001) The functional anatomy of inhibition processes investigated with the Hayling task. *Neuroimage* 14: 258-267.

Comi G, Filippi M, Martinelli V, Sirabien G, Visciani A, Campi A, et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of cognitive impairment in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci* 1993; 115: 66-73.

Comi G, Martinelli V, Locatelli T, Leocani L, Medaglini S. Neurophysiological and cognitive markers of disease evolution in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1998;4: 260-265.

Comi G, Rovaris M, Falautano M, Santuccio G, Martinelli V, Rocca MA, Possa F, Leocani L, Paulesu E, Filippi M. A multiparametric MRI study of frontal lobe dementia in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999; 171: 135-44.

Comi G, Rovaris M, Filippi M. Evaluación patológica in vivo en la esclerosis múltiple: lugar que ocupan las técnicas de neuroimagen. *Rev. Neurol;* 2000; 30: 1218-1223.

Compston A. The pathological anatomy of the lesion in multiple sclerosis. *Brain Res Bull.* 1999; 50:463-464.

Cutajar R, Ferriani E, Scandellari C, Sabbatini L, Trocino C, Marchello LP, Stecchi S. Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients. *J Neurovirol* 2000; 6: 186-190.

Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, Syndulko K, Weinshenker BG, Antel JP, Confavreux C, Ellison GW, Lublin F, Miller AE, Rao SM, Reingold S, Thompson A, Willoughby E. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999; 122: 871-872.

D'Esposito M (in press). Functional neuroimaging of working memory. In R. Cabeza and A. Kingstone (Eds). *Handbook of functional neuroimaging of cognition.* Cambridge, MA: MIT Press. 2001.

D'Esposito M, Onishi K, Thompson H, Robinson K, Armstrong C, Grossman M. Working memory impairments in multiple sclerosis. *Neuropsychology* 1996; 10: 51-56.

D'Esposito M, Postle BR, Ballard D, Lease J. Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. *Brain Cogn* 1999; 41: 66-86.

D'Esposito M, Detre JA, Alsop DC, Shin RK, Atlas S, Grossman M. The neural basis of central executive system of working memory. *Nature* 1995 ; 378: 279-281.

Davie CA, Barker GJ, Thompson AJ, Tofts PS, McDonald WI, Miller DH. H-1 Magnetic Resonance Spectroscopy of chronic cerebral white lesions normal appearing white matter in Multiple Sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 736-742.

De Sonneville LM, Bringa JB, Reuling IE, Lazeron RH, Ader HJ, Polman CH. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2002; 40: 1751-1765.

De Sonneville LMJ, Boringa JB, Reuling IEW, Lazeron RHC, Adèr HJ, Ploman CH. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2002; 1751-1765.

Deloire MS, Salort E, Bonnet M, Arimore Y, Bondineau M, Arimore H, Barroso B, Quallet JC, Pachai C, Galliard E, Petry KG, Dousset V, Fabrigoule C, Brochet B. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005, 76: 519-526.

Deloire MSa, Bonnet MC, Salort E, Arimone Y, Boudineau M, Petry KG, Brochet B. How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis?. *Mult Scler*. 2006;12:445-52.

DeLuca J, Barieri –Berger S, Johnson SK. The nature of memory impairments in multiple sclerosis acquisitions versus retrieval. *J.Clin Exp. Neuropsychol* 1994; 16: 183-189.

DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis?. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2004 Jun;26:550-562.

DeLuca J, Johnson SK, Beldowicz D, Nelson HB. Neuropsychological impairments in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:38-43.

Demaree HA, John DeLuca, Gaudino EA, Diamond BJ. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Nov;67:661-663.

D'Esposito M., Onishi K, Thompson H, Robinson K, Armstrong C, Grossman M. Working memory impairments in multiple sclerosis: Evidence from a dual-task paradigm. *Neuropsychology* 1996; 10: 51-56.

Diamond BJ, DeLuca J, Kim H, Kelley SM. The question of disproportionate impairments in visual and auditory information processing in multiple sclerosis. *J Clin Exp. Neuropsychol* 1997; 19: 34-42.

Diamond BJ, DeLuca J, Kim H, Kelley SM. The question of disproportionate impairments in visual and auditory information processing in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1997;19:34-42.

Diehr MC, Cherner M, Wolfson TJ, Miller SW, Grant I, Heaton RK. The 50 and 100 short forms of the Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT): demographically corrected norms and comparisons with the full PASAT in normal and clinical samples. *J Clin Exp. Neuropsychol* 2003; 25: 571-85.

Ducan J, Owen AM. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 2000; 23: 475-483.

Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W, Butters N, Shafer, Wilson T, Hesselink J, Gillin JC. Magnetic Resonance Imaging and mood disorders. Localisation of white matter and other subcortical abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 747-755.

Dyche GM, Johnson DA. Development and evaluation fo CHIPSAT, and attention test for children II. Test-retest reliability and practice effect for a normal sample. *Percept. Motor Skills*; 1991 a; 72: 563-572.

Dyche GM, Jonhson DA. Information processing speed rate derived from CHIPASAT. *Percept. Motor Skills*; 1991 b; 73: 720-722.

Faith Berman K, Ostrem JK, Randolph C, Gold JM, Goldberg TE, Coppola R, Carson RE, Herscovithc P, Weinberger DR. Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting test. *Neuropsychologia* 1995; 33: 1027-1046.

Fassbender K, Schmidt R, Mossner R, Kischka U, Kuhen J, Schwartz A.. Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Archives of neurology* 1998; 55: 66-72.

Feinstein A, Du Boulay G, Ron MA. Psychotic illness in multiple sclerosis. A clinical and magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry.* 1992a; 161:680-685.

Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, Feinstein K, O'Connor P, Black S. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology*. 2004 62: 586-590.

Feinstein A, Youl B, Ron M. Acute optic neuritis. A cognitive and magnetic resonance imaging study. *Brain*. 1992c; 115:1403-15.

Feinstein A. Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *J Neurol Sci*. 2006; 245:63-66.

Feinstein A. *The Clinical Neuropsychiatry of Multiple Sclerosis*. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.

Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992b; 55:869-876.

Fiez JA, Raife EA, Balota DA, Schwarz JP, Raichle ME, Petersen SE. A positron emission tomography study of the short-term maintenance of verbal information. *J Neurosci* 1996;16:808-22.

Filippi M, Iannuncci G, Tortorella C, Minucucci L, Horsfield MA, Colombo B, Sormani MP, Comi G. Comparison of MS clinical phenotypes using conventional and magnetization transfer MRI. *Neurology* 1999; 52: 588-594.

Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, Comi G. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2002a; 15:559-567.

Filippi M, Rocca MA, Falini A, Caputo D, Ghezzi A, Colombo B, Scotti G, Comi G. Correlations between structural CNS damage and functional MRI changes in primary progressive MS. *Neuroimage*. 2002b;15:537-46.

Filippi M, Rocca MA. MRI evidence for multiple sclerosis as a diffuse disease of the central nervous system. *J Neurol*. 2005; 252: 16-24.

Filley CM, Heaton RK, Nelson LM, Burks JS, Franklin GM. A comparison of dementia in Alzheimer's disease and multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1989;46:157-61.

Fisk JD, Archival CJ. Limitations of the Paced Auditory Serial Addition Test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. *J. Int. Neuropsychol. Soc*. 2001; 7: 363-372.

Fletcher PC, Henson RNA. Frontal lobes and human memory. Insights from functional neuroimaging. *Brain* 2001, 124: 849-881.

Foong J, Ron M. Cognitive impairment and neuropsychological assessment in multiple sclerosis. *Int. MS J* 2000; 7: 31-34.

- Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Davie CA, Kartsounis LD, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. Executive function in multiple sclerosis: the role of the frontal lobe pathology. *Brain*; 120: 15-26.
- Fos LA, Greve KW, South MB, Mathias C, Benefield H. Paced Visual Serial Addition Task: an alternative measure of information processing speed. *Appl. Neuropsychol* 2000; 7: 140-146.
- Gadea M, Martinez-Bisbal C, Marti-Bonmati L, Espert R, Casanova B, Coret F, Celda B. Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127: 89-98.
- Gareau PJ, Gati JS, Memon RS, Lee D, Rice G, Mitchell JR, Mandelfino P, Karlik SJ. Reduced visual evoked responses in multiple sclerosis patients with optic neuritis: comparison of functional magnetic resonance imaging and visual evoked potentials. *Mult Scler.* 1999;5:161-164.
- Goldberg-Zimring D, Mewes A.U. Maddah M, Warfield S.K. Diffusion Tensor Imaging in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging.* 2005;15:68S-81S.
- Goveroner Y, Chieravalloti N, De Luca J. The relationship between self-awareness of neurobehavioral symptoms, cognitive functioning and emotional symptoms in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2005; 11: 203-212.
- Gow AJ, Deary IJ. Is the PASAT past it? Testing attention and concentration without numbers. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004;26:723-736.
- Grafman J, Rao S, Bernardin L, Leo GJ. Automatic memory processes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1991;48: 1072- 1075.
- Grant I, McDonald N, Trimble M, Smith E, Reed R. Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1984; 47: 250-255.
- Grigsby J, Kaye K, Busenbark, D. Alphanumeric sequencing: a report on a brief measure of information processing used among persons with multiple sclerosis. *Percept Mot Skills* 1994 a.; 78: 883-887.
- Hanakawa T, Honda M, Okada T, Fukuyama H, Shibasaki H. Differential activity in the premotor cortex subdivisions in humans during mental calculation and verbal rehearsal tasks: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett.* 2003;347:199-201.
- Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS, Franklin GM. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-

- progressive multiple sclerosis. *J. Consult Clin Psychology* 1985; 53: 103-110.
- Henry DJ, Beatty WW. Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*. 2006; 44:1166-74.
- Henson RN, Burgess N, Frith CD. Recoding, storage, rehearsal and grouping in verbal short-term memory: an fMRI study. *Neuropsychologia*. 2000; 38 :426-40.
- Herndon RM. Multiple sclerosis: Immunology, pathology, and pathophysiology. New York: Demos Medical New York, 2003.
- Hildebrandt H, Hahn HK, Kraus JA, Schulte-Herbruggen A, Schwarze B, Schwendemann G. Memory performance in multiple sclerosis patients correlates with central brain atrophy. *Mult Scler*. 2006;12:428-436.
- Holdwick DJ, Wingenfeld SA. The subjective experience of PASAT testing: Does the PASAT induced negative mood?. *Archives of clinical neuropsychology* 1999; 14: 273-284.
- Holdwick DJ, Wingenfeld SA. The subjective experience of PASAT testing: Does the PASAT induce negative mood?. *Arch Clin Neuropsychol*. 1999;14:273-84.
- Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville CMS, Groot V, Polman CH. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *JJ Neurol Sci*. 2006; 245: 187-194.
- Jansen DA, Cimprich B Attentional impairment in persons with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 1994; 26: 95-102.
- Jenekens-Schinkel A, Sanders EA, Lanser JB, Van der Velde EA. Reaction time in ambulant multiple sclerosis patients. Part II. Influence of task complexity. *J Neurol Sci*. 1988; 85:187-196.
- Jonides J, Schumacher EH, Smith EE, Koeppe RA, Awh E, Reuter-Lorenz PA, Marshuetz C, Willis CR. The role of parietal cortex in verbal working memory. *J Neurosci*. 1998;5026-5034.
- Jonides J.; Smith E. Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature* 1997; 386: 604-608.
- Jonides J; Reuter-Lorenz P; Smith E.E, Awh E, Barnes L, Drain M, Glass J, Lauber E, Patalano A., Schumacher, E.H. Dins: *The Psychology of Learning and Motivation*, ed. Medin, D. (Academic, New York), 1996.
- Kail R. Speed of information processing in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998;20:98-106.

- Kail R. The neural noise hypothesis: Evidence from processing speed in adults with multiple sclerosis. *Aging Neuropsychological Sciences* 85: 187-196.
- Klonoff H, Clark C, Oger J, Paty D, Li D. Neuropsychological performance in patients with mild multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179: 127-131.
- Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutinen J. Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 59:77-82.
- Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutinen J. Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 59: 77-82.
- Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutinen J. Automatic and controlled information processing in multiple sclerosis. *Brain* 1994; 117: 1115-1126.
- Kujala P, Portin R, Ruutinen J. Memory deficits and early cognitive deterioration in MS. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 329-335.
- Kujala P, Portin R, Ruutinen J. The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain*. 1997;120: 289-297.
- Kujala P, Portin R, Ruutinen J. The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain* 1997; 120: 289-297.
- Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2005;16:327-49.
- Lazeron RHC, Boringa JB, Schouten M, Uitdehaag BMJ, Begers W, Lindenboom J, Eikekenboom MJ, Scheltens PH, Brakhof F, Polman Ch. Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment. *Mult. Scler*. 2005; 11: 524-531.
- Lazeron RH, Rombouts Sa, Schelkens P, Polman CH, Barkhof F. An fMRI study of planning-related brain activity in patients with moderately advanced multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004;10:549-555.
- Lazeron RHC, Rombouts SAR, de Soneville LMJ, Barkhof F, Scheltens PH. A Paced Visual Serial Addition test for fMRI. *J Neurol Sci*. 2003;213:29-34.
- Lee M, Reddy H, Johansen-Berg H, Pendlebury S, Jenkinson M, Smith S, Palace J, Matthews PM. The motor cortex shows adaptive functional changes to brain injury from multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 47:606-613.

Lengerfelder SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Polman CH. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci.* 2006; 245:187-94.

Levin HS, Matttis S, Ruff R, Eisenberg HM, Marshall LF, Tabaddor K Hig WM Jr, frankowski RF. Neurobehavioral outcome following minor head injury: a three-center study. *J Neurosurg.* 1987; 66: 234-243.

Litvan I, Grafman J, Vendrell P, Martinez JM, Junque C, Vendrell JM, Barraquer-Bordas JL. Multiple memory deficits in patients with multiple sclerosis. Exploring the working memory system. *Arch Neurol.* 1988;45:607-610.

Litvan I, Grafman J, Vendrell P, Martínez JM. Slowed information processing in múltiple sclerosis. *J Clin Exp Psychol* 1989; 11: 471-477.

Maddock RJ, Garrett S, Buonocore MH. Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task. *Hum Brain Mapp.* 2003;18:30-41.

Mainero C, Caramia F, Pozzilli C, Pisani A, Pestalozza I, Borriello G, Bozzao L, Pantano P. fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *Neuroimage.* 2004; 21:858-867.

Mainero C, Caramia F, Pozzilli, C, Pisani A, Pestalozza I, Borriello G, Bozzao L, Pantano, P. fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory task in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2004 ; 21:858-867.

Mariani C, Farine E, Cappa SF, Anzonla GP, Faglia L, Bevilacqua L, Capra R, Mattioli R, Vignolo LA, Neuropsychological asesent in multiple sclerosis: a follow-up study with magnetic resonance imaging. *J Neurol.* 1991; 238: 395-400.

Maurelli M, Marchioni E, Cerretano R, Bosone D, Bergamaschi R, Citterio A, Martelli A, Sibilla L, Savoldi F. Neuropsychological assesment in MS: clinical, neurophysiological and neuroradiological relationships. *Acta Neurol Scand.* 1992;86: 124-128.

Maurelli M, Marchioni E, Cerretano R, Bosone D, Bergamaschi R, Citterio A, Martelli A, Sibilla L, Savoldi F. Neuropsychological assesment in MS : clinical, neuropsychological and neuroradiological relationships. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 124-128.

McCarthy M, Beaumont JG, Thompson R, Peacock S. Modality-specific aspect of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol.* 2005 Aug;20(6):705-18.

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-

Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinschenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50:121-7.

Meiner DS, Weiner HL, Khoury SJ, Guttman CR. Magnetic resonance imaging surrogates of multiple sclerosis pathology and their relationship to central nervous system atrophy. *J Neuroimaging* 2004; 14: 46-53.

Miller D. Técnicas de imagen en la esclerosis múltiple. Dins: Raine CS, McFarland HF, Tourtellotte WW. *Esclerosis múltiple Bases clínicas y patogénicas*. Editores médicos SA.2000.

Miller EM Intelligence and brain myelination. Dins: A hypothesis. *Personality and Individual Differences*,1994; 17: 803-832.

Minden SL, Orav J, Reich P. Depression in Multiple Sclerosis. *General Hospital Psychiatry* 1987; 9:426-434.

Minden SL, Schiffer RB. Affective disorders in multiple sclerosis: review and recommendation for clinical research. *Arch Neurol* 1990; 47: 98-104.

Minden, S.L. Mood disorders in multiple sclerosis: diagnosis and treatment. *J Neurovirol* 2000; 6: 160-167.

Mohr DC, Goodkin DE. Treatment of depression in multiple sclerosis: review and meta-analysis. *Clinical Psychology: Science and Practice* 1999; 6: 1-9.

Moller A, Wiedemann G, Rohde U. Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1994; 89: 117-121.

Norman D.A, Shallice T. Attention to action : Willed and automatic control behavior. Dins : *Consciousness and Self-Regulation : Advances in Research and Theory*, R.J Davison, G.E. Schawartz, D. Shapiro, eds.,New York : Plenum,1986.

Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative of functional neuroimage studis. *Hum Brain Mapp*. 2005; 25: 46-59.

Pantano P, Iannetti GD, Caramia F, Mainero C, Di Legge S, Bozzao L, Pozzilli C, Lenzi GL. Cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis. *Brain*. 2002; 125:1607-1615.

Pantano P, Mainero C, Lenzi D, Caramia F, Iannetti GD, Piattella MC, Pestalozza I, Di Legge S, Bozzao L, Pozzilli C. A longitudinal fMRI

study on motor activity in patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2005; 128:46-53.

Paolillo A, Pozzilli C, Gasperini C, Gingui E, Mainero C, Giuliani S, Tomasini V, Millefiori E, Bastianello S. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: Relationship with “black holes” disease duration and clinical disability. *J Neurol Sci* 2000; 174: 85-91.

Parmenter BA, Shucard JL, Benedict RH, Shucard DW. Working memory deficits in multiple sclerosis: comparison between the n-back task and the Paced Auditory Serial Addition Test. *J Int Neuropsychol Soc*. 2006;12:677-87.

Paulesu E., Frith CD, Frackowiak RSJ. The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 1993 ; 362: 342-345.

Penner IK, Kappos L, Rausch M, Opwis K, Radü EW. Therapy-induced plasticity of cognitive functions in MS patients: Insight from fMRI. *J Physiol Paris*. 2006 a;99:455-62.

Penner IK, Kappos L. Retraining attention in MS. *J Neurol Sci*. 2006 b; 245:147-51.

Penner IK, Rausch M, Kappos L, Opwis K, Radu EW. Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *J Neurol* 2003; 250: 461-472.

Peyser JM, Rao SM, La Rocca NG, Kaplan E. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1990; 47: 94-97.

Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O’Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wollinsky J. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revision to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*. 2006; 59: 727-728.

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DA, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983; 13: 227-231.

Postle BR, Berger JS, D’Esposito M. Functional neuroanatomical double dissociation of mnemonic and executive control processes contributing to working memory performance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96: 12959-12964.

Pozzilli C, Passafiume D, Bernardi S, Pantano P, Incoccia C, Bateanello S, Bozzao L, Lenzi GL, Fieschi C. SPECT, MRI and

cognitive functions in múltiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 110-115.

Pujol J, Bello J, Deus J, Marti-Vilalta JL, Capdeila A. Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49: 1105-1110.

Rabins PV. Euphoria in multiple sclerosis. Dins: Rao, S.M., ed. *Neurobehavioral Aspects of Multiple Sclerosis*. New York: Oxford University Press. 1990.

Ranjeva JP, Audoin B, Au Duong MV, Confort-Gouny S, Malikova I, Viout P, Soulier E, Pelletier J, Cozzone PJ. Structural and functional surrogates of cognitive impairment at the early stage of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Science* 2006; 245: 161-167.

Rao SM and Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. *A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test in Multiple Sclerosis*. New York: National Multiple Sclerosis Society, 1990.

Rao SM, Grafman J, DiGiulio P, Mittenberg W, Bernardin L, Leo GL, Luchette T, Unvergagt F. Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology* 1993; 7: 364-374.

Rao SM, Glatt S, Hammeke TA, McQuillen MP, Khatri BO, Rhodes AM, Pollard S. Chronic progressive multiple sclerosis. Relationship between cerebral ventricular size and neuropsychological impairment. *Arch Neurol*. 1985;42:678-682.

Rao SM, Hammeke TA, McQuillen MP, Khatri BO, Lloyd D. Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1984;41:625-631.

Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unvergagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II.. Impact on employment and social functioning. *Neurology*. 1991**b**; 41:692-96.

Rao SM, St Aubin-Faubert P; Leo GJ. Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Psychol* 1989; 11: 471-477.

Rao SM. Aspectos neuropsicológicos de la esclerosis múltiple. Dins: Raine CS, McFarlan HF, Tourtellotte WW eds. *Esclerosis múltiple: bases clínicas y patogénicas*. Editores médicos (S.A.), 2000.

Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1986; 8:503-42.

Rao SM.; Leo GJ, Bernardin L., Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991**a**; 6: 302-319.

Ravizza SM, Delgado MR, Chein JM, Becker JT, Fiez JA. Functional dissociations within the inferior parietal cortex in verbal working memory. *Neuroimage*. 2004;22:562-573.

Ravizza SM, McCormick CA, Schlerf JE, Justus T, Ivry RB, Fiez JA. Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory. *mBrain*. 2006;129:306-320.

Reddy H, Narayanan S, Matthews DM, Hoge RD, Pike GB, Duquette P, Antel J, Arnold DL. Relating axonal injury to functional recovery in MS. *Neurology* 2000b ; 54 : 236-239.

Reddy H, Narayanan S, Woolrich M, Mitsumori T, Lapierre Y, Arnold DL, Matthews PM. Functional brain reorganization for hand movement in patients with multiple sclerosis : defining distinct effects of injury and disability. *Brain* 2002; 125: 2646-2657.

Reddy H; Narayanan S; Arnoutelis R; Jenkinson M; Antel J, Matthews PM, Arnold DL. Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis. *Brain* 2000a; 124 : 2314-2320.

Reder AT, Makowiec RL, Lowy MT. Adrenal size is increased in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1994; 51: 151-154.

Reduced visual evoked responses in multiple sclerosis patients with optic neuritis: comparison of functional magnetic resonance imaging and visual evoked potentials. *Mult Scler*. 1999;5:161-164.

Rijsdijk FV, Boomsma DI. Genetic mediation of the correlation between peripheral nerve conduction velocity and IQ. *Behav Genet*. 1997;27:87-98.

Rijsdijk FV, Vernon PA, Boomsma DI. The genetic basis of the relation between speed of information processing and IQ. *ehav Brain Res*. 1998;95:77-84.

Rocca MA, Domenico M, Mezzapesa M, Falini A, Ghezzi A, Martinelli V, Scotti G, Comi G, Filippi M. Evidence for axonal pathology and adaptive cortical reorganization in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neuroimage* 2003 a; 18: 847-855.

Rocca MA, Matthews PM, Caputo D, Ghezzi A, Falini A, Scotti G, Comi G, Filippi M. Evidence for widespread movement-associated functional MRI changes in patients with PPMS. *Neurology*. 2002; 58:866-872.

Rocca MA, Pagani E, Ghezzi A, Falini A., Zaffaroni M, Colombo B, Scotti G, Comi G, Filippi M. Functional cortical changes in patients with multiple sclerosis and nonspecific findings on conventional

magnetic resonance imaging scans of the brain. *Neuroimage* 2003 **b**; 19 : 826-836.

Rogers, RD.; Andrews TC, Grasby PM, Brooks DJ, Robbins TW. Contrasting cortical and subcortical activations produced by attentional-set shifting and reversal learning in humans. *J Cogn Neurosci* 2000; 12: 142-162.

Ron MA, Callanan MM, Warrington EK. Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study. *Psychol Med.* 1991;21:59-68.

Rossini PM, Carlesimo GA, Graceffa A, Grasso MG, Lupoi D, Oliveri M, Orkacchio A, Pozzilli C, Rizzato B, Caltogirone C. Patterns of cognitive impairment in secondary progressive stable phase of multiple sclerosis: Correlations with MRI findings. *Eur. Neurol* 2001; 45: 11-18.

Rovaris M, Filippi M, Falautano M, Minucucci L, Rocca MA, Martinelli V, Comi G. Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1601-1608.

Rovaris M, Filippi M, Falauto M, Minicucci L, Rocca MA, Martinelli V, et al., Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1601-1608.

Rovaris M, Filippi M, Minucucci L, Iannucci G, Santuccio G, Possa F, Comi G. Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 402-408.

Rovaris M, Iannucci G, Falautano M, Possa F, Martinelli V, Comi G, Filippi M. Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging. *J Neurol Sci* 2002; 195: 103-109.

Ruchkin DS, Grafman J, Krauss GL, Johnson R Jr, Canoune H, Ritter W. Event-related brain potential evidence for a verbal working memory deficit in multiple sclerosis. *Brain.* 1994; 117:289-305.

Sabatini U, Pozzilli C, Pantano P, Koudriavtseva T, Padovani A, Millefiorini E. Involvement of the limbic system in multiple sclerosis patients with depressive disorders. *Biological Psychiatry* 1996; 39: 970-975.

Saini S, DeStefano N, Smith S, Guidi L, Amato MP, Federico A, Mattews PM. Altered cerebellar functional connectivity mediates potential adaptive plasticity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75:840-846.

Salmon E, Van der Linden M, Collette F, Delfiore G, Maquet P, Delgado C, Luxen A, Franck G. Regional brain activity during working memory tasks. *Brain* 1996; 119: 1617-1625.

Sartori E, Edan G. Assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2006 15;245:169-75.

Schiffman R, Babigian HM. Behavioral disorders in multiple sclerosis, temporal lobe epilepsy, and amyotrophic lateral sclerosis: An epidemiologic study. *Archives of Neurology* 1984; 41: 1067-1069.

Schiffman RB, Caine ED. The interaction between depressive affective disorder and neuropsychological test performance in multiple sclerosis patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1991; 3:28-32.

Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, Sandoval G, Cáceres F, Garcea O, Villoslada P. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery Neuropsychology test. *Mult. Scler.* 2006 ; 12 : 1-9.

Shimamura, A.P. (2000). The role of the prefrontal cortex in dynamic filtering. *Psychobiology*, 28: 207-218.

Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science.* 1999; 283:1657-1661.

Snyder PJ, Caporin JC. Information processing speed deficits may be better correlated with the extent of white matter sclerotic lesions in multiple sclerosis than previously suspected. *Brain Cogn.* 2001, 46: 279-284.

Snyder PJ, Caporin JC, Archibald CJ, Fisk JD. Improved detection of differential information-processing speed deficits between two disease-course types of multiple sclerosis. *Neuropsychology* 2001, 15: 617-625.

Soares JC, Mann J.J. The anatomy of mood disorders. Review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 86-106.

Sohn M, Ursu S, Anderson JR, Stenger VA, Carter CS. The role of prefrontal cortex and posterior parietal cortex in task switching. *Proc Natl. Acad Sci* 2000; 97: 13448-13453.

Sperling R, Guttman C, Hohol M, Warfield S, Marianna J, Marco P, Diamond E, Daffner K, Okek M, Orav E, Likinis R, Jolesz f, Weiner H. Regional Magnetic Resonance Imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis : a longitudinal study. *Arch Neurol*, 2001, 58 : 115-121.

Staffen W, Mair A, Zauner H, Unterrainer J, Niederhofer H, Kutzelnigg A, Ritter S, Golaszewski S., Iglseder B, Lauder G. Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis : evidence for

compensatory cortical activation during an attention task. *Brain*. 2002, 125: 1275-1282.

Staffen W, Zauner H, Mair A, Kutzelmigg A, Kapeller P, Stangl H, Raffer E, Niederhofer H, Ladurner G. Magnetic Resonance Spectroscopy of memory and frontal brain region in early multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005; 17: 357-363.

Sweet LH, Rao SM, Primeau M, Durgerian S, Cohen RA. Functional magnetic resonance imaging response to increased verbal working memory demands among patients with multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp*. 2006; 27:28-36.

Sweet LH, Rao SM, Primeau M, Mayer AR, Cohen RA. Functional magnetic resonance imaging of working memory among multiple sclerosis patients. *J Neuroimaging*. 2004;14:150-157.

Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J, Gonzales C, Lublin F, Knobler R, Field HL. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology* 1992; 42: 1291-1295.

Taylor SF, Kornblum S, Lauber EJ, Minnoshima S, Koeppe RA. Isolation of specific interference processing in the Stroop task: PET activation studies. *Neuroimage* 1997; 6:81-92.

Tinnefeld M, Treitz FH; Haase CG, Wilhelm H, Daum I, Faustmann PM. Attention and memory dysfunctions in mild multiple sclerosis. *Er Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 319-326.

Tombaugh TN. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol*. 2006;21:53-76.

Toosy AT, Werring DJ, Bullmore ET, Plant GT, Barker GJ, Miller DH, Thompson AJ. Functional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett*. 2002; 330:255-259.

Tsolaki M, Drevelegas A, Karachristianou S, Kapinas K, Divanoglou D, Routsonis K. Correlation of dementia, neuropsychological and MRI findings in multiple sclerosis. *Dementia*. 1994;5:48-52.

Ungerleider LG i Miskin M. Two visual pathways. Dins: *Analysis of Visual Behavior* (D.J. Ingle, M.A. Goodale and R.J.W. Mansfield (Eds.), MIT Press, Cambridge, 1982.

Van Buchem MA, Grossman RI, Armstrong C, Polansky M, Miki Y, Heyning FH, Boncoeur-Martel MD, Wei L, Udupa JK, Grossman M, Kolson DL, McGrowan JC. Correlation of volumetric magnetization transfer imaging with clinical data in MS. *Neurology* 1998; 50: 1609-1617.

Van der Lin M, Collette F, Salmon E, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, Franck G. The neural correlates of updating of information in verbal working memory. *Memory* 1999; 7: 549-560.

Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-Related quality fo life measure for multiple sclerosis. *Quality of life research* 1995; 4: 187-206.

Wang JL, Reimer MA, Metz LM, Patten SB. Major depression and quality of life in individuals with multiple sclerosis. *International Int J Psychiatry Med.* 2000; 30:295-297.

Werring DJ, Bullmore ET, Toosy AT, Miller DH, Barker GJ, MacManus DG, Brammer MJ, Giampietro VP, Brusa A, Brex PA, Moseley IF, Plant GT, McDonald WI, Thompson AJ. Recovery from optic neuritis is associated with a change in the distribution of cerebral response to visual stimulation: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:441-449.

Wishart HA, Saykin AJ, McDonald BC, Mamourian AC, Flashman LA, Schuschu KR, Ryan KA, Fadul CE, Kasper LH. Brain activation patterns associated with workinag memory in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2004; 62: 234-238.

Wishart HA, Saykin AJ, McDonald BC, Mamourian AC, Flashman LA, Schuschu KR, Ryan KA, Fadul CE, Kasper LH. Brain activation patterns associated with workinag memory in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2004; 62: 234-238.

Woodward TS, Ruff CC, Ngan ET. Short- and long-term changes in anterior cingulate activation during resolution of task-set competition. *Brain Res.* 2006;1068:161-169.

Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, De Masi R, Monti Bragadin L, Tommasi MA, Zambito-Marsala S, R Moretti, Bratina A, Ukmar M, Pozzi-Mucelli RS, Grop A, Cazzato G, Zorzon M. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 773-780.

Zivadinov R, Zorzon M. Is gadolinium enhancement predictive of the development of brain atrophy in multiple sclerosis? A review of th literature. *J Neuroimaging* 2002; 12: 302-309.

Aquesta tesi doctoral es va realitzar sota el patrocini econòmic d'una beca Formació Personal Investigador (FPI) concedida pel Ministeri d'Educació i Ciència (MEC) a Cristina Forn Frías i associada al projecte d'investigació BSO2002-00631.