

APRENENTATGE MUSICAL I CANT EN LA RECUPERACIÓ CEREBRAL: EFICÀCIA D'INTERVENCIONS BASADES EN MÚSICA I MILLORADES TENINT EN COMPTE FACTORS SOCIOMOTIVACIONALS EN LA REHABILITACIÓ DE L'ICTUS

Dr. Antoni Rodríguez Fornells

Institut d'Investigació Biomèdica Hospital de Bellvitge - IDIBELL

Dr. Josep Lluís Arcos Rosell

Institut Investigació Intel·ligència Artificial - IIIA CSIC

Dr. Teppo Särkämö

Cognitive Brain Research Unit - University of Helsinki. Finlàndia

1. Resum

El projecte "Aprentatge musical i cant en la recuperació cerebral: eficàcia d'intervencions basades en música i millorades tenint en compte factors sociomotivacionals en la rehabilitació de l'íctus" té com a objectiu investigar l'eficàcia de tocar música i cantar en la recuperació motora i del llenguatge de pacients amb ictus en la fase crònica. Es van dissenyar dos nous enfocaments d'intervenció basada en la música, combinant sessions individuals al domicili amb sessions grupals de formació musical. Totes dues intervencions emfatitzen el paper de la motivació intrínseca i els factors socials, elements que optimitzen la recuperació de l'accident cerebrovascular.

L'íctus és la principal causa de discapacitat adquirida a llarg termini a tot el món. L'atenció mèdica pública ofereix programes formals de rehabilitació durant els primers sis mesos posteriors a l'íctus, el període durant el qual el cervell mostra una major plasticitat. No obstant això, la majoria dels pacients no aconsegueixen una recuperació completa després d'aquest període, i l'escassetat de recursos públics de rehabilitació els impedeix continuar amb la rehabilitació. El nou model de rehabilitació grupal i domiciliària implementat en aquest projecte proporciona una intervenció més accessible i de fàcil aplicació en comparació amb la rehabilitació individual convencional dirigida per un terapeuta. Per avaluar l'eficàcia de les noves intervencions basades en música, tres grups de recerca van realitzar dos assajos controlats aleatoritzats (RCT, en anglès): **Estudi 1**, compost pel **Subprojecte 1** (dirigit pel Dr. Rodríguez-Fornells) i el **Subprojecte 3** (dirigit pel Dr. Arcos), i **Estudi 2**, compost pel **Subprojecte 2** (dirigit pel Dr. Särkämö).

El **Subprojecte 1** (Dr. Rodríguez-Fornells), el qual va compartir tasques amb el **Subprojecte 3** (Dr. Arcos), va tenir com a objectiu explorar l'eficàcia de l'entrenament musical en la recuperació de la funció motora de l'extremitat superior en pacients amb ictus crònic. Per fer-ho, es va implementar un RCT prospectiu, simple cec, de dos grups paral·lels (n = 35). El protocol d'intervenció basat en música es va dissenyar adaptant un programa de rehabilitació anomenat teràpia amb suport musical (MST) per a ús domiciliari i afegint-hi sessions grupals de musicoteràpia. La nova versió del programa es va denominar teràpia amb suport musical enriquida (eMST) i es van incorporar dos aspectes importants als beneficis prèviament observats després de l'aplicació de MST:

(i) major autonomia i comportaments autoregulats a través de sessions d'autoentrenament al domicili, i (ii) major recompensa social i reintegració a la vida comunitària a través de les sessions guiades de musicoteràpia grupal. La intervenció eMST va consistir en un programa de rehabilitació de 10 setmanes de 4 sessions d'una hora per setmana (3 sessions d'autoentrenament i 1 sessió grupal). La intervenció de control aplicada va ser el Programa Suplementari Repetitiu Graduat de l'Extremitat Superior (GRASP, en anglès), un programa de rehabilitació motora convencional i domiciliari per a l'extremitat superior, l'eficàcia de la qual va ser prèviament validada en pacients amb ictus crònic. Els pacients van ser avaluats abans i després de completar la intervenció, i 3 mesos després de la intervenció com a seguiment. El **resultat principal** va ser la **funció de l'extremitat superior**. Els resultats motors secundaris es van obtenir mitjançant l'avaluació del dèficit motor, la força de prensió, els moviments funcionals, la destresa, l'acompliment motor en tasques quotidianes, funcions cognitives, el benestar emocional, la qualitat de vida i comportaments motivacionals. L'avaluació inicial va incloure l'avaluació de les habilitats de percepció musical, l'hedonisme musical i el suport social dels pacients.

El **Subprojecte 3** va ser responsable del desenvolupament tecnològic de l'aplicació (app) per realitzar les sessions d'eMST al domicili. Amb l'objectiu d'augmentar el compromís i la motivació dels pacients, la plataforma d'intel·ligència artificial (IA) va incorporar els elements següents: 1) monitoratge continu de les activitats dels pacients; 2) personalització i adaptació d'exercicis; 3) incorporació d'estratègies de retroalimentació positiva i ludificació, i 4) empoderament dels pacients per autoregular les seves sessions d'entrenament. Es va considerar la implementació d'algoritmes d'IA en l'aplicació per fer costat als terapeutes i augmentar la participació del pacient en personalitzar les intervencions segons les seves necessitats i preferències.

El **Subprojecte 2** va tenir com a objectiu explorar l'efectivitat d'una nova intervenció de cant en la rehabilitació de l'afàsia de pacients amb ictus crònic. Els objectius secundaris van ser explorar la preservació de les habilitats de cant i l'aprenentatge musical en l'afàsia. Amb aquest objectiu es va realitzar un RCT creuat (n = 60). Els pacients van ser assignats a l'atzar en dos grups: el grup AB va rebre la intervenció de cant durant el primer període de 4 mesos i el grup BA durant el segon període de 4 mesos. La nova intervenció de cant va ser dissenyada per a pacients afàsics i els seus familiars, i va combinar (i) una part d'entrenament grupal que va incloure cant coral

tradicional i entrenament de la parla basat en el cant utilitzant la teràpia d'entonació melòdica (MIT, en anglès) adaptada per a un entorn grupal, i (ii) una part d'autoaprenentatge del material de cant coral utilitzant una tauleta tàctil i un programari especial al domicili. El programari va realitzar anàlisis acústiques de la producció vocal, va proporcionar comentaris en línia i va realitzar un seguiment de la quantitat d'entrenament a la llar. La intervenció va consistir en un programa de rehabilitació de 16 setmanes realitzant 3 sessions d'autoentrenament per setmana (30 min per sessió) i 1 sessió d'entrenament grupal per setmana (1,5 h per sessió). Els pacients van ser avaluats a l'inici de l'estudi, als 4 mesos i als 9 mesos. El **resultat primari** va ser la **recuperació del llenguatge**. Els resultats secundaris van ser funcions cognitives i auditives, habilitats de cant, l'estat d'ànim, la qualitat de vida i les habilitats socials. També es va avaluar la **neuroplasticitat estructural i funcional** relacionada amb l'entrenament vocal-motor en una submostra de 30 pacients que es van sotmetre a imatges de ressonància magnètica estructural i funcional (s/fMRI) i mesuraments d'imatges de tensor de difusió (DTI) en les tres avaluacions.

2. Resultats

Estudi 1. Aquesta part va incloure: (1) el desenvolupament d'una aplicació (app) per a tauletes tàctils per aplicar eMST, i (2) l'avaluació de l'efectivitat de la intervenció eMST en la millora de les funcions motores de l'extremitat superior de pacients amb ictus crònic.

Desenvolupament d'una aplicació per a eMST. El procés de desenvolupament de l'app es va dur a terme seguint tres passos. Primer, la **recerca teòrica** i la comprensió dels beneficis de diferents intervencions amb música en la recuperació de la funció motora de l'extremitat superior, que es van publicar en una revisió (Grau-Sánchez *et al.*, Neuroscience & Behavioral Reviews 2020). Això ens va permetre desenvolupar l'app amb una base sòlida en neurociència bàsica i recerca clínica prèvia. En segon lloc, el **desenvolupament tecnològic de l'app**, en la qual van treballar junts enginyers informàtics i neurocientífics per afegir a la plataforma d'IA tots els elements necessaris per dur a terme les sessions d'autoentrenament d'eMST al domicili (Sánchez-Pinsach *et al.*, Artificial Intelligence Research and Development 2019). Finalment, la comprovació de la **usabilitat de la nova app** i la **viabilitat de la intervenció eMST** en un estudi

pilot amb cinc pacients amb ictus crònic (Segura *et al.*, Brain Injury 2021). En aquest estudi, els pacients van millorar clínicament en la funció motora de l'extremitat superior en la majoria de les proves motores posteriors a la intervenció. A més, en general, van mostrar tocar més ràpid en els exercicis d'avaluació del piano al llarg de la intervenció, de manera que es va demostrar una tendència a aconseguir el rendiment dels participants de control, la qual cosa significa una millora en la seva funció motora fina. Les característiques tècniques de la primera versió de l'app es van millorar al llarg de la intervenció a partir de l'opinió dels pacients. Finalment, l'última versió de l'app va rebre altes puntuacions d'usabilitat després de la intervenció. Això ens va permetre millorar la usabilitat de l'app abans de comprovar l'efectivitat de la intervenció.

Avaluació de l'eficàcia de l'eMST. Es va realitzar un **RCT** per comprovar l'efectivitat de la intervenció eMST en la millora de la funció motora de l'extremitat superior en pacients amb ictus crònic. La realització del RCT va coincidir amb la pandèmia de coronavirus. Dos investigadors de l'**Estudi 1** (Dra. Grau-Sánchez) i de l'**Estudi 2** (Dr. Särkämö) van participar en una discussió virtual sobre els problemes que van sorgir per la pandèmia en l'aplicació de protocols de recerca musical i les possibles solucions per superar-los (Papatzikis *et al.*, Frontiers in Psychology 2020). Per poder dur a terme l'RCT en el context de pandèmia, vam modificar el protocol d'avaluació aplicant mesures preventives i adaptant les sessions grupals de musicoteràpia a format virtual (a través de Zoom). Abans d'iniciar l'RCT, es va publicar el protocol de la nova intervenció domiciliària eMST (Grau-Sánchez *et al.*, BMC Neurology 2021) i es va registrar l'assaig clínic a ClinicalTrials.gov (número d'identificació: NCT04507542). A causa de la situació de pandèmia, l'RCT encara es troba en curs per poder completar les avaluacions de seguiment. Per això els resultats presentats aquí són preliminars i inclouen 35 pacients amb ictus crònic que van completar la intervenció (eMST o GRASP) i les avaluacions de seguiment. Es va realitzar una **caracterització dels participants** considerant variables sociodemogràfiques i clíniques rellevants que exerceixen un paper en la recuperació de l'íctus: edat, etiologia de l'íctus, ubicació de la lesió, temps transcorregut des de l'íctus i nivell de deteriorament motor. Els grups no van diferir en cap variable descriptiva, la qual cosa va permetre la generalització dels resultats a la població general de persones amb ictus. Quant a l'**efecte del grup d'intervenció** (eMST vs. GRASP), els resultats preliminars van mostrar canvis clínicament rellevants en la funció motora del membre superior en tots dos grups després de completar la intervenció. És important destacar que el grup eMST va

millorar clínicament igual o més que el grup de control en els diferents resultats motors. Això significa que el nostre ***nou programa de rehabilitació amb música pot ser tan eficaç com un programa de rehabilitació convencional prèviament validat (GRASP) en la recuperació motora de l'extremitat superior***. Més específicament, només el grup eMST va millorar clínicament en mesurar la funció de l'extremitat superior (resultat primari) després de la intervenció, mentre que tots dos grups ho van fer en l'avaluació de seguiment. Respecte als resultats motors secundaris: (i) tots dos grups van millorar clínicament en les proves motores que avaluen el deteriorament motor i l'acompliment motor en tasques quotidianes, i (ii) el grup de control va millorar clínicament en destresa en totes dues avaluacions, mentre que el grup eMST ho va fer només en l'avaluació de seguiment.

Estudi 2. Aquesta part va incloure: (1) l'avaluació de la preservació de les habilitats de cant en l'afàsia, i (2) l'avaluació de l'efectivitat d'una nova intervenció de cant en la rehabilitació de l'afàsia per a pacients amb ictus crònic.

Preservació de la capacitat de producció de cant en l'afàsia. Les dades d'sMRI van proporcionar resultats convergents que, en contrast amb la producció espontània de la parla, que estava vinculada a una gran xarxa frontotemporoparietal esquerra, van indicar que ***la producció de cant espontani estava vinculada a més regions focals en la lesió a les parts anterior i posterior del gir temporal mitjà i superior esquerre***. Aquests resultats van ser corroborats per les dades de referència de DTI, que van assenyalar que la producció espontània de la parla es va associar amb una major anisotropia quantitativa (QA, que indica una millor connectivitat) tant en vies dorsals [fascicle arquejat (AF)] com ventrals [fascicle frontooccipital inferior (IFOF)] de l'hemisferi esquerre, mentre que la producció de cant espontani amb major QA, només en la via ventral esquerra [IFOF i fascicle longitudinal inferior (ILF)]. A més, es va realitzar una anàlisi de subgrups *post hoc* de pacients amb afàsia greu que podien produir molt poca o nul·la parla espontània. En aquest subgrup, els pacients amb capacitat preservada per produir paraules a través del cant tenien major QA a l'ILF esquerre, IFOF i AF posterior, així com a la part posterior (tapètum) del cos callós (CC, que connecta el lòbul temporal posterior esquerre amb el dret), en comparació amb aquells pacients que no podien produir paraules ni en parlar ni en cantar. Aquests resultats brinden informació crucial i molt nova sobre els correlats estructurals del cant

en l'afàsia crònica i podrien servir com a biomarcadors per predir la resposta al tractament per a la rehabilitació de l'afàsia basada en el cant.

Efectivitat de la intervenció del cant en la rehabilitació de l'afàsia. Els resultats conductuals de l'RCT van demostrar que, en comparació amb la cura estàndard, **la nova intervenció de cant va millorar la capacitat de comunicació i la interacció social** percebuda tant pel pacient com pel cuidador, va millorar el rendiment en la producció de la parla receptiva, i va reduir l'estrès i la càrrega experimentats pels familiars. Els resultats longitudinals de DTI i sMRI van mostrar que, en comparació amb la cura estàndard, la intervenció de cant va millorar: (i) la **connectivitat de la substància blanca estructural** a l'FA esquerra, bilateralment al CC, al tracte frontal inclinat (FAT), al fascicle longitudinal superior (SLF) i al tracte corticostriatal, i (ii) el **volum de matèria grisa a les regions frontals relacionades amb el llenguatge**, inclosa l'àrea de Broca i l'escorça premotora ventral (vPMC). És important destacar que els canvis de neuroplasticitat a l'IFG esquerra, AF i FAT es van correlacionar amb una millora longitudinal en la parla receptiva, la qual cosa suggereix que estaven estretament relacionats amb l'eficàcia clínica de la intervenció. Aquests resultats proporcionen evidència nova i pionera sobre la rehabilitació basada en el cant pel que fa a la seva eficàcia en l'afàsia crònica, tant en termes del funcionament comunicatiu i social dels pacients com del benestar psicològic dels seus cuidadors, i, a més, aquesta rehabilitació se sustenta en canvis de neuroplasticitat estructural en la xarxa bilateral del llenguatge.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

En el present projecte hem seguit el marc per desenvolupar i avaluar intervencions complexes del Consell de Recerca Mèdica (Regne Unit) amb la finalitat d'assegurar la transferibilitat de l'eMST a la pràctica clínica. En aquest sentit, els aspectes següents del projecte contribueixen al seu potencial de transferibilitat:

- **Recerca prèvia i comprensió teòrica de la intervenció.** Tant la intervenció d'entrenament musical com de cant s'han desenvolupat amb una base sòlida en recerca bàsica sobre neurociència i música, i recerca clínica prèvia. Els nostres grups de recerca porten més de 15 anys explorant l'eficàcia de l'aplicació hospitalària

d'intervencions com MST i MIT amb sessions individuals i dirigides per un terapeuta en la recuperació de la funció motora i del llenguatge de pacients amb ictus. Els resultats positius anteriors ens van encoratjar a millorar les intervencions en el present projecte per augmentar-ne l'efectivitat i permetre una àmplia implementació en entorns clínics i comunitaris.

- **Pragmatisme.** Es van realitzar dos RCTs pragmàtics per comprovar que l'efectivitat d'eMST i MIT continua essent la mateixa quan s'implementen en circumstàncies reals: els participants representaven diferents perfils d'antecedents sociodemogràfics i circumstàncies clíniques, i la intervenció es va dur a terme a casa sense canviar cap altre aspecte de la seva rutina.

Tenint en compte l'alta prevalença d'ictus i la càrrega causada pel dèficit motor en l'extremitat superior i l'afàsia en els supervivents, hi ha una necessitat urgent d'aplicar tractaments més efectius i d'àmplia aplicació. La implementació de les noves intervencions basades a tocar instruments i cantar té implicacions clíniques directes per als pacients, els cuidadors i els professionals de la salut:

- **L'Estudi 1** demostra l'efectivitat d'aplicar eMST com una forma de telerehabilitació. Els pacients tractats amb eMST van millorar la funció motora de l'extremitat superior afectada, la qual cosa contribueix a augmentar el nombre d'opcions d'intervencions basades en l'evidència. Això proporciona **una solució més rendible perquè els serveis de rehabilitació** abordin les necessitats dels pacients amb ictus crònic brindant-los l'oportunitat de continuar la rehabilitació al domicili, de manera que s'evita tornar a l'hospital i es promou la participació en la vida comunitària. És important destacar que la nova aplicació va ser **codissenyada** amb pacients seguint els principis de **recerca i innovació responsable** i **ciència ciutadana**, que promouen la inclusió de les persones afectades com a **membres actius en el procés de recerca**. A més, la creació de l'app per aplicar la intervenció eMST com una forma de telerehabilitació permet la **valorització dels resultats de la recerca**. La nova app té el potencial de convertir-se en un dispositiu mèdic que podria ser de gran benefici per a la societat i la salut pública, la qual cosa és un indicador de la **transferibilitat** dels nostres resultats.
- **L'Estudi 2** mostra l'efectivitat d'aplicar una versió grupal i domiciliària de la intervenció MIT per millorar la capacitat de comunicació, la interacció social i el benestar del cuidador i del pacient. Els resultats **mostren la base neuronal**

estructural de l'eficàcia clínica del cant en l'afàsia, la qual cosa pot ajudar a orientar i desenvolupar encara més la intervenció del cant per optimitzar-ne l'eficàcia. L'estudi també proporciona el **primer mapatge neuronal multimetodològic** subjacent al deteriorament i la preservació de la capacitat de producció del cant espontani en l'afàsia. Els resultats treuen a la llum el **fenotip clínic de l'afàsia**, que podria ampliar la comprensió d'un aspecte positiu (cantar) en aquesta condició debilitant.

La millora de l'estat general de salut i de l'autonomia dels pacients amb ictus crònic té un efecte directe en el sistema de salut, ja que pot reduir la càrrega que poden experimentar els familiars pròxims i els cuidadors formals i informals. Encara que aquest aspecte requereix més recerca, la reducció de la càrrega pot conduir a una millor salut emocional i física i a augmentar la qualitat de vida dels cuidadors.

4. Bibliografia científica generada

A partir d'aquest projecte s'han publicat un total de 6 articles: 1) un **estudi** sobre la plataforma d'IA creada per realitzar les sessions d'eMST a la llar (Sánchez-Pinsach *et al.*, 2019); 2) un **estudi pilot** que presenta els resultats de viabilitat de l'eMST amb l'ús de la nova app (Segura *et al.*, 2021); 3) un **estudi sobre el protocol** de l'eMST que presenta les bases teòriques i característiques de la intervenció (Grau-Sánchez *et al.*, 2021); 4) un **estudi de neuroimatge** sobre la producció de la parla i el cant en l'afàsia (Martínez-Molina *et al.*, 2022); 5) una **revisió** dels beneficis de les intervencions amb música en la recuperació de la funció motora del membre superior (Grau-Sánchez *et al.*, 2020), i 6) una **discussió virtual** sobre els problemes que van sorgir per la pandèmia de coronavirus en l'aplicació de protocols de recerca musical i les possibles solucions (Papatzikis *et al.*, 2020). A més, 4 articles de recerca originals es troben en preparació o s'han enviat per a la seva publicació.

Martínez-Molina N, Siponkoski S-T, Pitkäniemi A, Moisseinen N, Kuusela L, Pekkola J, Laitinen S, Särkämö E-R, Melkas S, Kleber B, Schlaug G, Sihvonen AJ, **Särkämö T**. *Neuroanatomical correlates of speech and singing production in chronic post-stroke aphasia*. Brain Communications. 2022. Doi: 10.1093. Q3 (Clinical Neurology). Nombre de citacions: 0.

Segura E, Grau-Sánchez J, Sánchez-Pinsach D, De la Cruz M, Arcos JL, Rodríguez-Fornells A. *Designing an app for home-based enriched Music-supported Therapy in the rehabilitation of patients with chronic stroke: a Pilot and Feasibility Study.* Brain Injury. 2021. 35, 1585-1597. Q2 (Developmental and Educational Psychology). Factor d'impacte: 2,31. Nombre de citacions: 3.

Grau-Sánchez J, Segura E, Sánchez-Pinsach D, Raghavan P, Münte TF, Palumbo AM, Turry A, Duarte E, **Särkämö T, Cerquides J, Arcos JL, Rodríguez-Fornells A.** *Enriched Music-supported Therapy for chronic stroke patients: a study protocol of a randomised controlled trial.* BMC Neurology. 2021. 21(1), 19. Q3 (120/204, Clinical Neurology). Factor d'impacte: 2,36. Nombre de citacions: 2.

Grau-Sánchez J, Münte TF, Altenmüller E, Duarte E, **Rodríguez-Fornells A.** *Potential benefits of music playing in stroke upper limb motor rehabilitation.* Neuroscience & Behavioral Reviews. 2020. 112:585-599. Q1 (3/53, Behavioral Sciences). Factor d'impacte: 8,9. Nombre de citacions: 31.

Papatzikis E, Zeba F, **Särkämö T,** Ramírez-Meléndez R, **Grau-Sánchez J,** Tervaniemi M, Loewy J. *Mitigating the Impact of the Novel Coronavirus Pandemic on Neuroscience and Music Research Protocols in Clinical Populations.* Frontiers in Psychology. 2020. 11:2160. doi: 10.3389/fpsyg.2020.02160. Q2 (45/138, Psychology, Multidisciplinary). Factor d'impacte: 2,07. Nombre de citacions: 4.

Sánchez-Pinsach D, Mülâyim MO, **Grau-Sánchez J, Segura E,** Juan-Corbella B, **Arcos JL,** Cerquides J, Messaggi-Sartor M, Duarte E, **Rodríguez-Fornells A.** *Design of an AI Platform to Support Home-Based Self-Training Music Interventions for Chronic Stroke Patients.* Artificial Intelligence Research and Development. 2019. Doi: 10.3233/FAIA190120. Nombre de citacions: 3.