

A. Montoya
M. Pelletier
A. M. Achim
S. Lal
M. Lepage

Disfunción prefrontal en esquizofrenia: implicación en el reconocimiento de asociaciones

Grupo de Imagen Cerebral
Departamento de Psiquiatría, Neurología y Neurocirugía
Universidad de McGill, Montreal (Canadá)
Douglas Hospital Research Centre
Verdun, Quebec (Canadá)

Objetivo. En este estudio empleamos la resonancia magnética funcional (RMf) para examinar los sustratos neurales del déficit de memoria para el reconocimiento de asociaciones en esquizofrenia.

Métodos. Quince pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y 18 sujetos control sanos fueron sometidos a RMf mientras realizaban una prueba de memoria (codificación y reconocimiento) de objetos visuales. Durante la codificación los sujetos estudiaron ítems y pares de ítems. Durante la recuperación los sujetos tenían que reconocer ítems (decisiones entre ítems nuevos/estudiados) o reconocer asociaciones (decisiones entre pares intactos/reacomodados). El diseño del estudio fue basado en un modelo de efecto aleatorio y el análisis de la RMf fue restringido únicamente a las respuestas correctas.

Resultados. A nivel del desempeño, el rendimiento de ambos grupos fue similar durante el reconocimiento de ítems, mientras que durante el reconocimiento de asociaciones los pacientes con esquizofrenia mostraron un rendimiento inferior. A nivel cerebral el contraste entre el reconocimiento de ítems y el reconocimiento de asociaciones demostró una mayor activación predominantemente a nivel de la corteza prefrontal dorsal izquierda y prefrontal inferior derecha en el grupo control en relación al grupo de pacientes.

Conclusiones. Los hallazgos de este estudio de RMf sugieren que una disfunción de la corteza prefrontal pudiera ser la responsable del déficit selectivo de memoria para el reconocimiento de asociaciones observado en pacientes con esquizofrenia.

Palabras clave:

Esquizofrenia. Memoria episódica. Reconocimiento. Asociaciones. Resonancia magnética funcional. Disfunción prefrontal.

Actas Esp Psiquiatr 2007;35(3):176-181

Correspondencia:

Alonso Montoya
Douglas Hospital Research Centre – FBC1
6875 boul. La Salle
Verdun, Quebec
H4H 1R3, Canadá
Correo electrónico: alonso_montoya@lilly.com

Prefrontal dysfunction in schizophrenia: implication in associative recognition

Objective. We used an event related functional magnetic resonance imaging (fMRI) method to examine the neural basis of associative recognition memory deficit in schizophrenia.

Methods. Fifteen people with schizophrenia and 18 healthy control subjects were scanned with fMRI while performing a memory task (coding and recognition) of visual objects. During coding, the subjects studied items and pairs of items. During recovery, the subjects had to recognize items (old/new decisions) and recognize associations (intact/rearranged decisions). The study design was based on a random effect model and the fMRI analysis was restricted to correct items only.

Results. At the behavioral level, both groups performed equally well on item recognition, whereas people with schizophrenia demonstrated poorer performance on associative recognition. At the brain level, comparison between associative and item recognition tasks revealed greater left dorsolateral prefrontal and right inferior prefrontal activations in the control group relative to the schizophrenia group.

Conclusions. The findings of this fMRI study suggest the prefrontal cortex as the basis for the selective memory deficit for associative recognition observed in schizophrenia.

Key words:

Schizophrenia. Episodic memory. Recognition. Associations. Functional magnetic resonance imaging. Prefrontal dysfunction.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones cognitivas son parte central de la esquizofrenia y afectan adversamente el curso y pronóstico de la enfermedad¹. A pesar de que la esquizofrenia está asociada a un amplio espectro de disfunciones cognitivas, los déficit en la memoria son especialmente pronunciados². A la luz de los actuales conocimientos neurobiológicos y psicológicos, no puede hablarse de memoria como una función psicológi-

ca única, ya que existen claras evidencias sobre disociaciones de memoria bien avaladas por estudios neuroanatómicos y neurofuncionales^{3,4}. La disociación de memoria más admitida actualmente es la de memoria declarativa y no declarativa⁵.

Los déficit de memoria declarativa, particularmente en la memoria episódica, son los más consistentes y llamativos en pacientes con esquizofrenia². Sin embargo, la severidad del déficit, reflejado en el rendimiento en las tareas de memoria episódica, varía considerablemente de una tarea a otra, sugiriendo la posibilidad de alteraciones muy particulares en los procesos de memoria declarativa de pacientes con esquizofrenia⁶.

Desde el punto de vista de la investigación neurocognitiva en esquizofrenia, la identificación de procesos alterados de memoria y sus correlatos neurales reviste una gran importancia. Estudios realizados en el ámbito de la memoria declarativa (episódica), con una misma muestra de pacientes y contrastando la memoria para ítems (palabras, objetos, etc., de manera individual) frente a la memoria para asociaciones (pares asociados, memoria de relación, etc.), han reportado consistentemente que los pacientes con esquizofrenia presentan rendimientos inferiores en la memoria para asociaciones⁷, sugiriendo que los procesos inherentes al reconocimiento de asociaciones pudieran estar más afectados.

Investigaciones en psicología cognitiva sugieren que en la memoria para ítems y para asociaciones intervienen diferentes procesos mnésicos⁸⁻¹⁰. Este concepto ha sido reforzado por los hallazgos de recientes estudios de neuroimagen funcional realizados en controles sanos, en los que consistentemente se ha demostrado una mayor actividad en regiones prefrontales durante el reconocimiento de asociaciones que durante el reconocimiento de ítems¹¹⁻¹⁴.

En base a los resultados descritos es factible plantear la posibilidad de que un funcionamiento anormal a nivel prefrontal pudiera estar implicado en la alteración de memoria selectiva en el reconocimiento de asociaciones encontrada en pacientes con esquizofrenia. En el presente estudio hemos empleado una técnica de neuroimagen, la resonancia magnética funcional (RMf), para examinar las bases neurales de las alteraciones en el reconocimiento de asociaciones en esquizofrenia.

MÉTODO

En el estudio participaron 15 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia con edades comprendidas entre 18 y 50 años (edad media de 34 años), siendo el 67% de ellos hombres. Los pacientes fueron diagnosticados por psiquiatras clínicos en base a los criterios diagnósticos del DSM-IV, para lo cual se aplicó la entrevista clínica semiestructurada (SCID). En general se trató de pacientes crónicos, con una duración media de la enfermedad de 10,3 años ($DE \pm 7,3$),

quienes se encontraban clínicamente estables en el momento de la evaluación inicial. Excepto un paciente, todos se encontraban recibiendo tratamiento con antipsicóticos (12 con antipsicóticos de segunda generación, 3 con antipsicóticos convencionales y 4 recibiendo una combinación de ambos). La dosis media de antipsicóticos recibida fue equivalente a 453 mg/día de clorpromazina¹⁵. Un paciente estaba recibiendo, además, dosis bajas de un anticolinérgico (benztropina). Se utilizó un grupo de 18 sujetos control sanos que fueron pareados de acuerdo a edad, escolaridad, sexo y preferencia manual diestra.

Todos los participantes fueron informados acerca del procedimiento del estudio y dieron su consentimiento por escrito. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética del Hospital Douglas y del Instituto Neurológico de Montreal.

Test experimental de memoria para el reconocimiento de ítems y asociaciones

Administramos un test de memoria de reconocimiento que hemos diseñado en nuestro laboratorio y que ha sido reportado previamente¹¹. Los estímulos del test consistían en imágenes de objetos simples (animales, frutas, muebles, etc.) presentadas consecutivamente en la pantalla de un ordenador personal, ya sea en pares (dos imágenes distintas) o como ítems duplicados (dos imágenes idénticas), y un par de imágenes abstractas (basal). La prueba consistió en la presentación de un estímulo durante 2,5 s, seguido de una cruz de fijación presentada durante 4 s (fig. 1).

Los participantes fueron escaneados durante cuatro series (escáners) funcionales, alternando las fases de codificación y de reconocimiento de la prueba. En este artículo se comunicarán únicamente los resultados del análisis de la prueba de reconocimiento, el análisis y los resultados de la fase de codificación se detallan de manera separada. Durante cada fase de codificación se presentaron de manera consecutiva 90 estímulos (30 ítems, 30 pares y 30 imágenes basales). Los sujetos debieron memorizar las imágenes e indicar mediante el ratón del ordenador si se trataba de una imagen de pares o de ítems. Ante la aparición de una imagen basal no se requirió ningún tipo de respuesta.

Durante la fase de recuperación algunas de las imágenes fueron reagrupadas y se agregaron 15 imágenes nuevas (15 ítems originales, 15 ítems nuevos, 15 pares intactos, 15 pares reacomodados y 30 imágenes basales). Los sujetos debieron reconocer si las imágenes presentadas habían sido estudiadas previamente o se trataba de nuevas imágenes o si las imágenes presentadas estaban apareadas de la misma manera en que fueron presentadas originalmente (pares intactos) o formando nuevas parejas (pares reacomodados). Nuevamente, ante la aparición de una imagen basal no se requirió ningún tipo de respuesta. El empleo de este tipo de reconocimiento (de asociaciones) no depende tan sólo de procesos de memoria que permitan identificar una imagen como nueva o no, sino que depende, de forma muy impor-

tante, de características contextuales (como el lugar o el tiempo) en el momento de la presentación original (codificación), lo que representa el empleo de procesos de memoria de asociación²⁰. Antes de la fase de experimentación dentro del escáner, los sujetos realizaron un ejercicio con una versión corta del test con la finalidad de asegurar que se habían comprendido correctamente las instrucciones.

Adquisición y análisis de imágenes de resonancia magnética funcional

Las sesiones de imagen funcional se realizaron en el Instituto Neurológico de Montreal en un escáner de un 1.5 T (Siemens Sonata). Cada sesión empezó con la adquisición de una imagen T1 de alta resolución empleada para la localización anatómica y cada serie funcional consistió en la adquisición de 230 imágenes T2, realizadas en paralelo al plano comisural anteroposterior, con contrastes BOLD (*blood oxygenation level-dependent*) (TR: 3.000 ms; TE: 50 ms; 25 slices, 2×2×5 mm vóxels).

Las imágenes funcionales fueron analizadas mediante el software para el análisis estadístico general de datos de RMf, FMRISTAT (*general statistical analysis for fMRI data*)¹⁶ descrito en detalle por Achim et al.¹⁷ e incluyendo únicamente los aciertos de la prueba de reconocimiento.

Brevemente, las imágenes T2 fueron corregistradas y realineadas a la quinta imagen de la primera serie funcional y transformadas espacialmente con una Kernell gaussiana (fwhm) de 6 mm utilizando parámetros preestablecidos¹⁶. La normalización al templete espacial estándar se realizó utilizando el templete del MNI_305¹⁸.

El mapeo estadístico para los contrastes de interés fue computado para cada grupo con un modelo de efecto aleatorio y se examinaron únicamente aquellos vóxels que mostraran activaciones estadísticamente significativas. De esta manera las activaciones registradas a continuación tuvieron un nivel de p-valor menor de 0,001 en el grupo control ($t[17]=3,65$) o en el grupo de pacientes con esquizofrenia ($t[14]=3,78$). Dado el número limitado de vóxels examinados con este procedimiento, el umbral estadístico para encontrar diferencias entre los grupos fue establecido en un p-valor menor de 0,01 ($t[31]=2,46$). Únicamente los agrupamientos mayores de cinco vóxels son registrados.

RESULTADOS

En cuanto al desempeño en el test experimental de memoria para el reconocimiento, se observó un rendimiento distinto en los grupos dependiendo del tipo de prueba empleada.

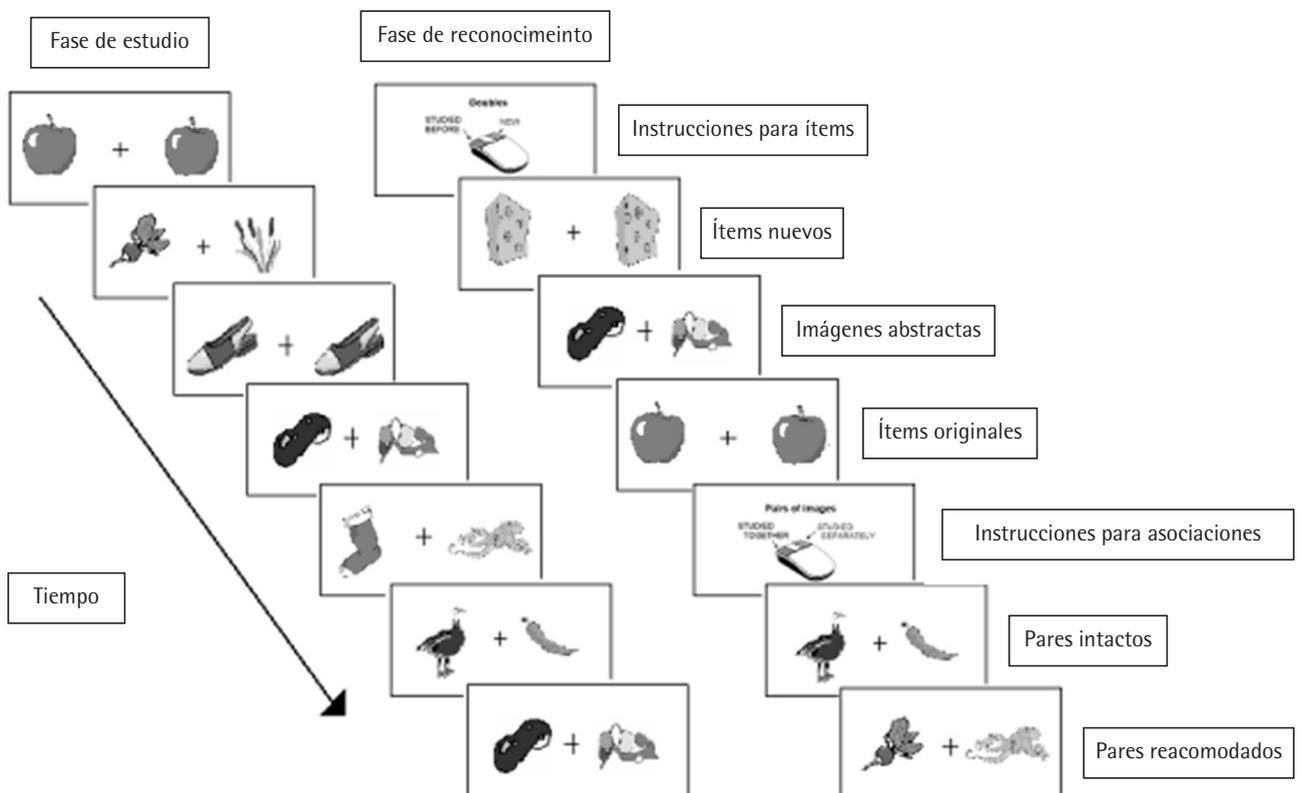


Figura 1

Representación de la prueba de memoria de reconocimientos para ítems y para asociaciones.

El análisis de varianza (ANOVA) sobre la exactitud de las respuestas mostró una tendencia hacia una interacción grupo X test ($F[1,31]=3,02$; $p=0,09$). En cuanto a la prueba de reconocimiento de ítems, el análisis *post-hoc* no demostró diferencias de grupo estadísticamente significativas ($t[30]=0,34$; no significativo). Sin embargo, en la prueba de reconocimiento de asociaciones el rendimiento en el grupo de pacientes con esquizofrenia fue inferior al del grupo control, y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($t[30]=1,86$; $p<0,05$). Los resultados de las comparaciones entre las pruebas de ítems y de asociaciones se muestran en la figura 2A.

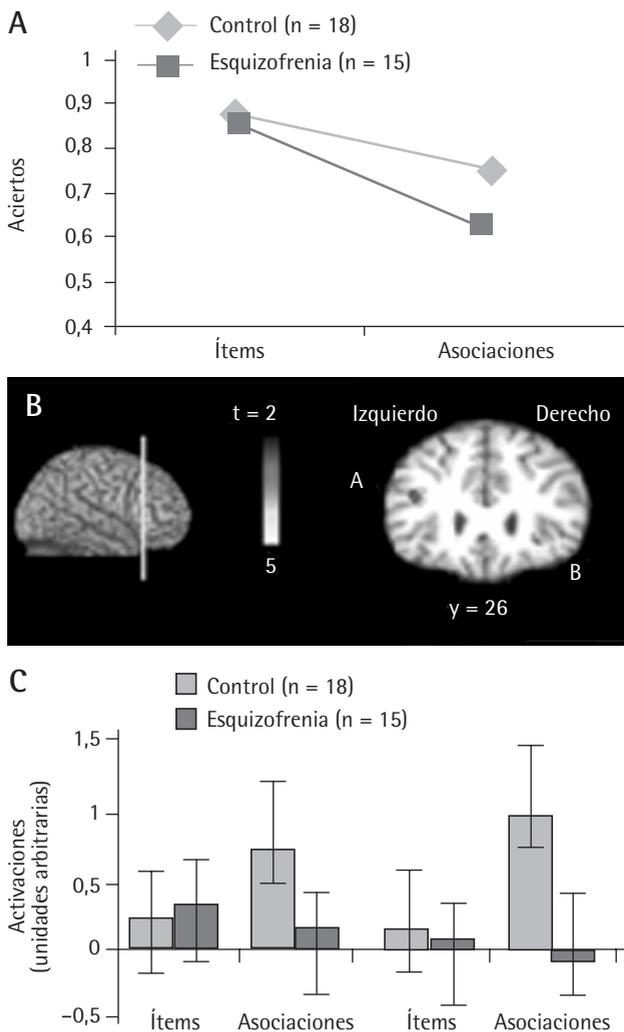


Figura 2 A) Representa el rendimiento del grupo control y del grupo con esquizofrenia en las pruebas de memoria de reconocimiento para ítems y asociaciones. B) Representa los resultados del análisis de las imágenes de RMf sobre la interacción grupo X-pruebas de reconocimiento. La línea amarilla sobre la reconstrucción tridimensional de RMf representa la ubicación del corte presentado a la derecha. C) Muestra la estimación de parámetros de cada condición de reconocimiento en ambos grupos.

Tabla 1		Datos demográficos y clínicos					
Características demográficas	Pacientes con esquizofrenia (n = 15)			Sujetos control sanos (n = 18)			Análisis (p)
	Media	DE	Rango	Media	DE	Rango	
Edad	34,0	8,4	20-50	28,9	9,5	20-50	p = 0,118
Escolaridad	14,6	3,6	10-22	16,1	2,9	12-22	p = 0,191
Escolaridad padres	12,4	2,7	8-17	12,7	2,7	9-17	p = 0,754
	N	%		N	%		
Sexo							
Masculino	10	67		10	56		p = 0,530
Femenino	5	33		8	44		
Idioma							
Inglés	4	27		5	28		p = 0,945
Francés	11	73		13	72		
Preferencia manual							
Diestra	14	93		18	100		p = 0,334
Siniestra	1	7		0	0		
Características clínicas	Media	DE	Rango	Media	DE	Rango	
Duración de la enfermedad (años)							
	10,3	7,3	2-25				
PANSS							
Síntomas positivos							
	11,3	3,0	8-18				
Síntomas negativos							
	10,0	3,1	7-17				
Psicopatología general							
	24,1	5,3	17-37				
Escala de movimientos anormales							
	2,2	4,3	0-16	0,0	0,0	0-0	
Escala de funcionamiento global							
	66,8	8,7	55-81	85,5	6,6	70-91	p < 0,001
	N	%					
Subtipo clínico de esquizofrenia							
Paranoide	12	80					
Residual	1	6,6					
Indiferenciada	2	13,3					

A nivel cerebral, los contrastes entre las pruebas de ítems y de asociaciones desvelaron varias regiones con una mayor activación en el grupo control en comparación con el grupo

de pacientes. La figura 2B muestra dos de esas regiones, una correspondiente al giro frontal dorsolateral del lado izquierdo (-40, 28, 20) y la otra al giro frontal inferior del lado derecho (28, 26, -4). La figura 2C muestra la estimación de parámetros de estas dos regiones. Algunos otros vóxeles que mostraron una activación significativamente mayor en el grupo control se encontraron en el giro frontal medial derecho (2, 18, 48), la precuña del lado izquierdo (-30, -50, 48), el lóbulo parietal superior derecho (-28, -64, 46) e izquierdo (34, -74, 52), la língula derecha (4, -76, 16) y el giro del cíngulo derecho (4, -38, 26) (tabla 2).

DISCUSIÓN

La finalidad de este estudio ha sido el examinar los correlatos neurales del déficit de memoria para el reconocimiento de asociaciones en pacientes con esquizofrenia. Los contrastes realizados entre las pruebas de reconocimiento de ítems y reconocimiento de asociaciones desvelaron una mayor activación en varias regiones cerebrales, predominantemente a nivel prefrontal (regiones dorsolateral izquierda e inferior derecha) en el grupo control frente al grupo de pacientes esquizofrénicos.

Estos resultados son consistentes con los hallazgos aportados en estudios previos. En un reciente estudio metaanalítico que sintetiza los datos de 23 estudios de neuroimagen que han examinado la memoria de reconocimiento para

asociaciones en esquizofrenia, Achim et al.¹⁹ comunicaron que la región cerebral más importante que diferenció a los sujetos control de los pacientes con esquizofrenia fue justamente una mayor activación prefrontal izquierda.

La evidencia derivada de estudios neurocognitivos y neuropsicológicos indica que el reconocimiento de asociaciones depende, como mecanismo fundamental, de una recuperación consciente de la información para realizar juicios de reconocimiento²⁰, y estudios previos de neuroimagen han demostrado que la corteza prefrontal está implicada en este proceso²¹. Por tanto, como ha sugerido Danion⁷, ante una pobre o deficiente recuperación consciente se experimenta una mayor dificultad para combinar y recuperar los diferentes aspectos de un evento de memoria. Otra posibilidad, que es consistente con nuestros resultados, sería que los pacientes con esquizofrenia tienen una mayor dificultad monitorizando la información recuperada para guiar los juicios de reconocimiento. Se sabe también que tal proceso depende del adecuado funcionamiento de la corteza prefrontal dorsolateral¹⁷.

Una característica importante del presente trabajo es su diseño, el cual permite superar algunas de las limitaciones metodológicas de estudios previos. En el análisis de las imágenes funcionales hemos empleado un diseño relacionado al evento (en comparación con los diseños en bloque comúnmente utilizado) el cual nos ha permitido contrastar la actividad neural entre los grupos durante los aciertos (respuestas correctas) en la prueba de reconocimiento. Aunque los pacientes con esquizofrenia tuvieron promedio más errores que los controles, únicamente los aciertos fueron incluidos en el análisis. Este abordaje proporciona mayores ventajas analíticas frente a otras estrategias, como el diseño en bloques, en donde los errores son considerados en el análisis²².

Además, en nuestro estudio se ha empleado una manipulación más controlada de los procesos de memoria al realizar contrastes directos entre ítems y asociaciones empleando el mismo estímulo. Estudios previos que han examinado los correlatos neurales de la recuperación en la memoria episódica han contrastado el reconocimiento de estímulos (ya sea ítems o asociaciones) frente a estímulos basales, método que no es el más favorable para desvelar los correlatos neuronales de un proceso específico.

Algunas limitaciones del presente estudio deberían tomarse en cuenta al interpretar sus resultados. En primer lugar, aunque la mayoría de los pacientes que participaron en el estudio tenían una enfermedad crónica, todos ellos presentaban síntomas leves. Por tanto, es posible que algunos de nuestros resultados no sean generalizables a pacientes con síntomas de mayor severidad. Por otro lado, los pacientes fueron equiparados al grupo control en términos de nivel de escolaridad personal, pero no en cuanto al nivel escolar de sus padres, considerado en la actualidad como una medida más adecuada de la capacidad intelectual general.

Tabla 2		Áreas de mayor activación al contrastar el reconocimiento de ítems y el reconocimiento de asociaciones				
Interacción: control > esquizofrenia						
Pico	X	y	z	Hemisferio	Región	AB
2,87	-40	28	20	Izquierdo	Giro frontal dorso lateral	46
3,22	-30	-50	48	Izquierdo	Precuña	7
2,90	-28	-64	46	Izquierdo	Lóbulo parietal superior	7
3,41	28	26	-4	Derecho	Giro frontal inferior	47
3,05	2	18	48	Derecho	Giro frontal medial	8
3,63	4	-38	26	Derecho	Giro del cíngulo	31
2,88	30	-58	48	Derecho	Lóbulo parietal superior	7
3,66	34	-74	52	Derecho	Lóbulo parietal superior	7
3,10	4	-76	-16	Derecho	Língula	18
Interacción: esquizofrenia > control						
No se identificaron activaciones significativas.						

Adicionalmente, al examinar la exactitud de las respuestas en el test de reconocimiento se observó sólo una tendencia hacia la interacción entre los grupos, reduciendo la especificidad del hallazgo.

Por último, excepto en un caso, todos los pacientes recibieron antipsicóticos durante la realización del estudio, aunque en un análisis secundario no se encontró ninguna correlación entre el rendimiento global de memoria de reconocimiento y la dosis media de antipsicóticos, por lo que el posible efecto del uso de antipsicóticos en los resultados de memoria debe tomarse en cuenta.

En resumen, los resultados del presente estudio muestran que en pacientes con esquizofrenia existe un déficit selectivo de memoria en el reconocimiento de asociaciones y sugieren además que una disfunción de la corteza prefrontal pudiera ser la responsable de la alteración selectiva de memoria.

AGRADECIMIENTOS

El estudio recibió apoyos del CIHR y del FRSQ otorgados a Martin Lepage y Alonso Montoya.

BIBLIOGRAFÍA

- Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996;153:321-30.
- Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1358-66.
- Tulving E. Memory systems and the brain. *Clin Neuropharmacol* 1992;15(Suppl. 1)Pt A:327A-328A.
- Weiss AP, Heckers S. Neuroimaging of declarative memory in schizophrenia. *Scand J Psychol* 2001;42:239-50.
- Tulving E. Multiple memory systems and consciousness. *Hum Neurobiol* 1987;6:67-80.
- Pelletier M, Achim AM, Montoya A, Lal S, Lepage M. Cognitive and clinical moderators of recognition memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;74:233-52.
- Danion JM, Rizzo L, Bruant A. Functional mechanisms underlying impaired recognition memory and conscious awareness in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:639-44.
- Hockley WE. Recognition memory for item and associative information: a comparison of forgetting rates. En: Hockley WE, Lewandowsky S, editores. *Relating theory and data: essays on human memory in honor of Bennet B. Murdock*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, 1991; p. 227-48.
- Hockley WE, Cristi C. Tests of the separate retrieval of item and associative information using a frequency-judgment task. *Mem Cogn* 1996;24:796-811.
- Westerman DL. The role of familiarity in item recognition, associative recognition, and plurality recognition on self-paced and speeded tests. *J Exper Psychol: Learn Mem Perform* 2001;27:723-32.
- Achim AM, Lepage M. Neural correlates of memory for items and for associations: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Cogn Neurosci* 2005;17:652-67.
- Lepage M, Brodeur M, Bourgouin P. Prefrontal cortex contribution to associative recognition memory in humans: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2003;46:73-6.
- Rugg MD, Fletcher PC, Chua PM, Dolan RJ. The role of the prefrontal cortex in recognition memory and memory for source: an fMRI study. *Neuroimage* 1999;10:520-9.
- Rugg MD, Henson RN, Robb WG. Neural correlates of retrieval processing in the prefrontal cortex during recognition and exclusion tasks. *Neuropsychologia* 2003;41:40-52.
- Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64:663-7.
- Worsley KJ, Liao CH, Aston J, Petre V, Duncan GH, Morales F, et al. A general statistical analysis for fMRI data. *Neuroimage* 2002;15:1-15.
- Achim AM, Lepage M. Dorsolateral prefrontal cortex involvement in memory post-retrieval monitoring revealed in both item and associative recognition tests. *Neuroimage* 2005;24:1113-21.
- Cocosco CA, Zijdenbos AP, Evans AC. A fully automatic and robust brain MRI tissue classification method. *Med Image Anal* 2003;7:513-27.
- Achim AM, Lepage M. A meta-analysis of episodic memory related activation in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2005;187:500-9.
- Yonelinas AP. The nature of recollection and familiarity: a review of 30 years of research. *J Mem Lang* 2002;46:441-517.
- Henson RN, Rugg MD, Shallice T, Josephs O, Dolan RJ. Recollection and familiarity in recognition memory: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 1999;19:3962-72.
- Price CJ, Friston KJ. Scanning patients with tasks they can perform. *Hum Brain Mapp* 1999;8:102-8.