

University of Groningen

## Imaging the vulnerable brain. Functional and structural MRI in Psychosis Proneness.

Modinos Comellas, Gemma

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2010

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Modinos Comellas, G. (2010). *Imaging the vulnerable brain. Functional and structural MRI in Psychosis Proneness*. s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

# Resumen

## ¿Por qué?

Si usted escuchara voces que le hablan cuando en realidad nadie está diciendo nada, o si creyera de forma equivocada que la gente de su alrededor está conspirando para destruirle en nombre del gobierno, estaría sufriendo síntomas de psicosis. Si esto deteriorara su funcionamiento normal, perjudicando su rendimiento en el trabajo y sus relaciones sociales, cumpliría los criterios para el diagnóstico de esquizofrenia.

Hay una larga tradición en el estudio del cerebro de personas con psicosis, lo cual ha permitido identificar alteraciones en funcionamiento y estructura en comparación con gente sana. Sin embargo, estudiar el cerebro de personas con esquizofrenia a menudo se ve complicado por las consecuencias de la enfermedad, como por ejemplo los efectos de la medicación antipsicótica, el deterioro *cognitivo* (es decir, de los procesos de pensamiento) y la hospitalización. Estudios recientes han demostrado que algunos de los déficits asociados con la esquizofrenia también se dan en aquéllos que tienen un riesgo elevado para desarrollarla, como personas en la fase precedente a la enfermedad (el *pródromo*) o familiares de pacientes con esquizofrenia. Por lo tanto, se ha propuesto que dichos déficits podrían servir como marcadores de la enfermedad, los cuales podrían permitir

una detección e intervención precoz, y hasta facilitar el desarrollo de estrategias preventivas.

Hay personas sanas entre la población general que experimentan síntomas leves de psicosis sin relevancia clínica, esto es, que no afectan su funcionamiento habitual y no les llevan a buscar ayuda médica. Esto se ha denominado **propensión a la psicosis**. Se han realizado algunos estudios conductuales en personas con propensión a la psicosis, los cuales han indicado que hay una cierta continuidad respecto a los déficits cognitivos. Asimismo, se ha demostrado que estos individuos comparten, hasta cierto grado, los factores de riesgo (genéticos, prenatales, biológicos y ambientales) asociados con el desarrollo de la esquizofrenia. Por lo tanto, actualmente se propone que hay una continuidad etiológica (de causalidad) entre las formas clínicas y subclínicas de la psicosis (Johns & van Os, 2001; van Os et al., 2009; Verdoux & van Os, 2002). Es decir, que hay un continuo entre la normalidad y la esquizofrenia. Estudiar el cerebro de personas con propensión a la psicosis permitiría estudiar la neurobiología (la biología del sistema nervioso) de algunos de los rasgos característicos de la esquizofrenia sin factores de confusión como la medicación antipsicótica, la institucionalización o el deterioro cognitivo. Sin embargo, ningún estudio había investigado el cerebro de per-

sonas con propensión a la psicosis. El objetivo de esta tesis fue pues examinar el funcionamiento y la estructura de su cerebro para determinar si algunas de las características asociadas con la enfermedad están también asociadas con la vulnerabilidad para desarrollarla.

Uno de los déficits más importantes en la psicosis tiene que ver con la **cognición social**, es decir, los procesos de pensamiento involucrados en cómo la gente percibe, interpreta y procesa información social (Adolphs, 2001). Personas con esquizofrenia muestran déficits en diversos aspectos de la cognición social. Por ejemplo, en la percepción y

regulación de emociones (cómo percibimos emociones en los demás y cómo regulamos nuestras propias emociones), en *teoría de la mente* (la habilidad que nos permite inferir los pensamientos e intenciones de los demás), y en *estilo atribucional* (cómo atribuimos eventos o rasgos de personalidad positivos y negativos a los demás y a nosotros mismos). Además, estos déficits afectan negativamente el funcionamiento y el comportamiento social de los pacientes con esquizofrenia, y contribuyen a la formación de síntomas psicóticos (Brunet-Gouet & Decety, 2006).

## ¿Cómo?

Con el objetivo de estudiar actividad cerebral, utilizamos resonancia magnética funcional (RMf). Cuando hacemos una acción o una tarea mental, se activan determinadas áreas del cerebro, lo que significa que necesitarán más oxígeno, y por lo tanto es necesario que se envíe más sangre a esas zonas. Con ayuda de la RMf, se pueden registrar estos cambios en el flujo de sangre. Esto permite estudiar el cerebro humano de forma no invasiva, con una técnica de la cual no se conocen contraindicaciones para la salud.

Mediante la RMf, se ha descubierto que, en el cerebro sano, cuando se realizan tareas de cognición social aumenta la actividad en determinadas redes de neuronas (que incluyen regiones de la corteza prefrontal, temporal y parietal). Pacientes con esquizofrenia muestran alteraciones en la activación de dichas redes cuando realizan este tipo de tareas (Brunet-Gouet & Decety, 2006). Estudios recientes han empezado a demostrar que estas alteraciones también pueden detectarse en personas con riesgo genético de sufrir la enfermedad. Por consiguiente, se ha sugerido que alteraciones en cognición social preceden el inicio de la enfermedad, y por lo tanto pueden funcionar como marcadores de vulnerabilidad (Bora et al., 2009; Nelson et al., 2009; Phillips &

Seidman, 2008).

En primer lugar, probamos nuestras tareas de RMf en un grupo de individuos sin propensión a la psicosis, antes de pasar al estudio de estos procesos en personas con dicha vulnerabilidad. Preguntamos cuáles son las áreas cerebrales que el cerebro sano utiliza al procesar información relacionada con uno mismo, particularmente al reflexionar sobre rasgos de personalidad propios (autorreflexión). De entre las regiones que se han descrito en estudios previos como relevantes para la autorreflexión, la *ínsula*, una area cerebral involucrada en procesar sensaciones corporales, había recibido relativamente poca atención. De forma interesante, investigaciones previas han demostrado que la *ínsula* está comprometida en la psicosis, y también en individuos en el pródromo (Borgwardt et al., 2008). En nuestro estudio en personas sanas observamos que la *ínsula* es reclutada para la autorreflexión independientemente de la carga emocional de los estímulos. Esto indica que tiene un rol más general en el procesamiento de información relacionada con uno mismo (la cual probablemente tiene una connotación emocional intrínseca) de lo que se creía.

La capacidad de regular emociones nega-

tivas es importante para funcionar adecuadamente en un entorno social, y está asociada con el bienestar psicológico (Gross & Munoz, 1995). Las personas con esquizofrenia muestran un deterioro en la capacidad de procesar y regular sus emociones (Penn et al., 2008). De forma interesante, las personas sanas también difieren en la capacidad de regular sus emociones. Por ejemplo, si ahora les fuera dicho que leer esta tesis no era gratis sino costará 500 euros, algunos de ustedes pensarán que es extremadamente codicioso, que si lo llegan a saber no la leen, y quizás hasta la tirarán por la ventana. Otros quizás sentirán el impulso de dejarse llevar por esta primera reacción emocional, pero en cambio pensarán que posiblemente la vida es bastante precaria para un estudiante de doctorado y el dinero debe ser justo, y aunque no darán los 500 euros, podrán reinterpretar la situación de forma que les haga sentir menos furiosos. En otras palabras, hay personas que regulan sus emociones más espontáneamente, mientras que otros se dejan llevar más a menudo por una respuesta emocional predominante. Por lo tanto, en nuestro siguiente experimento estudiamos cómo las diferencias individuales afectan los sistemas cerebrales asociados con la regulación de emociones negativas. Observamos que personas que tienden a ser más conscientes y más reguladores de sus emociones (valorado a través de un cuestionario sobre “*dispositional mindfulness*”) utilizan de forma más efectiva los recursos cerebrales implicados en regular emociones negativas. Es decir, que aquéllos que regulan sus emociones de forma más natural muestran una mejor modulación de las dinámicas cerebrales implicadas en regular emociones.

¿Qué pasa con las personas con propensión a la psicosis? ¿Muestran diferencias en los sistemas cerebrales implicados en cognición social? En primer lugar, administramos un cuestionario para la valoración de experiencias psicóticas subclínicas (de tipo positivo, es decir, percepciones extrañas y creencias inusuales), el *Community*

*Assessment of Psychic Experiences* (Stefanis et al., 2002), a 600 estudiantes universitarios. Se formaron dos grupos de 20 personas con alta y baja propensión a la psicosis, e investigamos diferencias en activación cerebral entre los grupos mientras realizaban tres tareas de cognición social: regulación de emociones, atribución de rasgos de personalidad, y teoría de la mente.

No encontramos diferencias significativas respecto al rendimiento conductual entre grupos en la capacidad de regular emociones, ni en teoría de la mente. Sin embargo, los participantes con alta propensión a la psicosis mostraron más activación cerebral que las personas con baja propensión durante la realización de estas tareas, principalmente en áreas de la corteza prefrontal (la parte de delante de todo del cerebro). Además, investigamos interacciones (*conectividad funcional*) entre regiones de la corteza prefrontal dedicadas al control cognitivo (controlando qué respuestas daremos) y el sistema límbico (dónde se producen las respuestas automáticas a un estímulo emocional). Estas interacciones se consideran cruciales para una óptima regulación de emociones negativas. A parte de los aumentos de activación en áreas prefrontales, los individuos con alta propensión a la psicosis no mostraron las interacciones esperadas entre los sistemas prefrontales y límbico.

Respecto a la atribución de rasgos de personalidad, observamos que personas con alta propensión a la psicosis mostraban una tendencia exagerada a atribuir más rasgos positivos a ellos mismos que a los demás. Esto se denomina “sesgo de automejora”. Aunque este fenómeno representa una tendencia humana universal con la función de fomentar la autoestima, cuando se da de forma exagerada se asocia a inadaptación social (Colvin et al., 1995). Este fenómeno es común en pacientes esquizofrénicos, particularmente en relación a síntomas positivos como por ejemplo los delirios (Bentall et al., 1994). A nivel cerebral, también observamos aumentos de activación, principalmente en regiones de la corteza prefrontal, asociados con este sesgo de automejora

en personas con alta propensión a la psicosis.

El objetivo de esta tesis no era únicamente estudiar funcionamiento sino también estructura cerebral, dado que alteraciones estructurales son conocidas tanto en esquizofrenia (Wright et al., 2000) como en individuos en el pródromo (Borgwardt et al., 2007; Pantelis et al., 2003). Por tanto, investigamos posibles diferencias en volumen de sustancia gris (la superficie del cerebro, dónde tenemos los cuerpos de las neuronas) utilizando una técnica semi-automática llamada Voxel-Based Morphometry (VBM). Los participantes con alta propensión a la psicosis mostraron más volumen en áreas de la denominada “línea media cortical” (lo que veríamos si cortáramos el en dos mitades, derecha e izquierda, desde la nuca hasta la frente). Estas áreas son importantes para el procesamiento de información relacionada con uno mismo, y alteraciones de su volumen se han descrito previamente en personas en el pródromo. De hecho, no sólo disminuciones sino también aumentos de volumen se han descrito anteriormente en personas en el pródromo. Se ha propuesto que incrementos de volumen pueden indicar anomalías en el proceso de maduración normal del cerebro, o bien mecanismos

compensatorios por déficits funcionales en otras partes del cerebro.

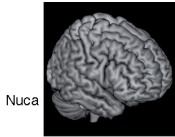
Finalmente, nuestros resultados también sugieren que el volumen de sustancia gris se asocia con síntomas psicóticos positivos tanto en sus formas clínicas como subclínicas. En nuestro último experimento, nos trasladamos al final del continuo para estudiar cómo un síntoma positivo determinado (las alucinaciones auditivas verbales, “oír voces”) puede modular el volumen cerebral en personas con esquizofrenia. La gravedad de las alucinaciones se valoró con un cuestionario autoadministrado. Utilizando VBM, observamos que una mayor gravedad de las alucinaciones estaba asociada con un mayor volumen de sustancia gris en una área del cerebro implicada en el procesamiento semántico (el giro frontal inferior izquierdo, una área que se encuentra a la altura de la sien izquierda). Además, el volumen en el giro frontal inferior izquierdo y el volumen en otras regiones (frontales y temporales) que constituyen una red implicada en la producción y la monitorización del lenguaje varían conjuntamente dependiendo de la gravedad de las alucinaciones.

## ¿Qué?

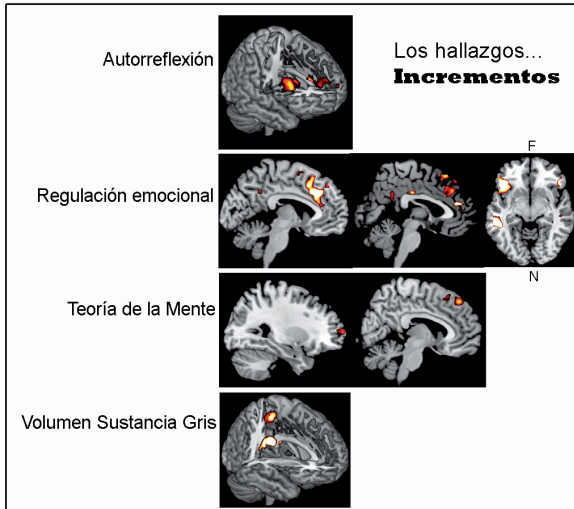
¿Qué podemos decir entonces de la propensión a la psicosis? Esta tesis sugiere que la alta propensión a la psicosis está asociada con diferencias en activación cerebral y conectividad funcional durante la ejecución de tareas de cognición social, así como con diferencias en estructura cerebral. Por consiguiente, parecen haber diferencias en el cerebro de una persona con propensión a la psicosis. Si el

individuo vulnerable se encuentra expuesto a factores de riesgo ambientales añadidos (por ejemplo, el uso de drogas), estas diferencias cerebrales pueden convertirse en disfuncionales, y su persistencia puede llevar al desarrollo de síntomas psicóticos con significación clínica, así como al deterioro cognitivo y social que, en última instancia, pueden resultar en una psicosis manifiesta.

El protagonista...  
**El Cerebro**



La pregunta...  
**¿Propensión a la psicosis?**



La **figura** de arriba resume los principales hallazgos de nuestros estudios en propensión a la psicosis. La imagen fuera del recuadro ofrece una vista tridimensional de la superficie del cerebro estándar. A través de varias tareas de cognición social, observamos que individuos con alta propensión a la psicosis mostraron incrementos de activación con respecto a individuos con baja propensión a la psicosis. Estos incrementos se muestran en una escala de color rojo, sobre el cerebro estándar. Durante el procesamiento de información relacionada con uno mismo, los incrementos de activación estuvieron asociados con una tendencia exagerada a atribuir más rasgos positivos a uno mismo que a otra persona. Esto podría interpretarse como indicativo de un autofoco exagerado (la tendencia a estar más centrado en uno mismo), fruto de intentos de reducir conflictos originados por el hecho de experimentar síntomas subclínicos de psicosis, dirigidos a mejorar la autoestima. Respecto a la regulación de emociones negativas y la teoría de la mente, los aumentos de activación cerebral observados pueden reflejar esfuerzos compensatorios para conseguir un rendimiento equivalente al de personas con baja propensión a la psicosis. La imagen en la parte inferior del recuadro muestra regiones en las cuales individuos con alta propensión a la psicosis exhibieron un mayor volumen de sustancia gris. Esto se creyó reflejar mecanismos compensatorios por déficits en otras partes del cerebro, o una maduración cerebral anómala.

Estudios futuros en personas de la población general, y de carácter longitudinal, podrán iluminar si las diferencias que hemos observado tienen poder predictivo. Las mismas tareas utilizadas en esta tesis serán ahora implementadas por otros investigadores de nuestro grupo en personas en el pródromo, así como en pacientes con esquizofrenia, con el objetivo de investigar cambios cerebrales en diferentes fases de la enfermedad. Es necesario tener en cuenta que alrededor de un 8-10%

de personas con propensión a la psicosis acabarán desarrollando un trastorno psiquiátrico (Chapman et al., 1994; Hanssen et al., 2005). Esto podría estar relacionado con el éxito del cerebro para la compensación, y con la presencia/ausencia de factores de riesgo añadidos. Esta tesis representa un prometedor primer paso en el estudio de la neurobiología de la propensión a la psicosis, y motiva la realización de investigaciones futuras en este campo.