

## FIDMAG informa

### CORRELATOS NEURONALES DE LA PERCEPCIÓN DEL 'YO' Y DEL 'OTRO' EN LA ESQUIZOFRENIA

*Profesionales de diferentes centros de Hermanas Hospitalarias y FIDMAG Hermanas Hospitalarias han colaborado en un proyecto para estudiar con técnicas de neuroimagen las bases cerebrales de la percepción del 'yo' y del 'otro' en la esquizofrenia.*

*El trabajo identifica varias regiones cerebrales con un funcionamiento alterado en la esquizofrenia, destacando el papel de la unión temporo-parietal derecha, una región clave en la diferenciación entre el 'yo' y el 'otro' y que aparece hipoactivada en el grupo de pacientes.*

#### **Brain imaging correlates of self- and other-reflection in schizophrenia**

*Paola Fuentes-Claramonte, Marta Martín-Subero, Pilar Salgado-Pineda, Aniol Santo-Angles, Isabel Argila-Plaza, Josep Salavert, Antoni Arévalo, Clara Bosque, Carmen Sarri, Amalia Guerrero-Pedraza, Antoni Capdevila, Salvador Sarró, Peter J. McKenna, Edith Pomarol-Clotet, Raymond Salvador Neuroimage Clinical (IF: 3,943; 1er Quartil). 2020; 25: 102134.*

*Traducción y adaptación: María Ángeles García-León y Paola Fuentes-Claramonte FIDMAG Hermanas Hospitalarias Research Foundation.*

Se ha propuesto que las alteraciones en el proceso de distinguir información relativa a uno mismo ('yo') o a otras personas ('otro') son un factor relevante que contribuye al perfil de síntomas de la esquizofrenia: una pobre distinción 'yo'/otro' puede llevar a atribuciones incorrectas de los propios pensamientos o intenciones a otros, resultando en paranoia e ideas de referencia, o en una alteración de la percepción del comportamiento llevando a delirios de control. Los déficits en el funcionamiento social son comunes en esquizofrenia y pueden resultar en la mala interpretación de las

intenciones de otros y dificultades en las interacciones sociales en la vida diaria (Green et al., 2015). Una mejor comprensión de las alteraciones en el procesamiento de información relacionada con el 'yo' y con el 'otro' será una importante contribución a la mejora de la intervención terapéutica y la calidad de vida del paciente.

Las investigaciones previas han estudiado la actividad cerebral relacionada con la percepción del 'yo' usando tareas que requieren del participante decidir si una característica particular se aplica a él mismo (tareas de auto-reflexión, o self-reflection). Para la percepción del 'otro' (other-reflection, o reflexión sobre el otro), se ha usado el mismo tipo de tarea de decisión aplicada a otra persona conocida por el individuo o a un personaje público. Ambas tareas se asocian con activación en una red de regiones que incluyen el córtex prefrontal medial (mPFC), la unión temporo-parietal (TPJ), y el córtex cingulado posterior (PCC) (Denny et al., 2012), regiones asociadas a la cognición social, la teoría de la mente, la memoria autobiográfica y la planificación, a las cuales se hace referencia como la red neuronal por defecto (DMN) (Buckner et al., 2008).

En esquizofrenia, los resultados de estudios previos revelan que, aunque el procesamiento y diferenciación del 'yo' y del 'otro' se proponen como base de diferentes síntomas, aún no se han caracterizado los correlatos neuronales de las alteraciones en estos procesos cognitivos, sino que hay una gran heterogeneidad en los resultados. En pacientes con esquizofrenia se han encontrado alteraciones en la actividad cerebral en regiones de la DMN durante la percepción del yo, incluyendo el PCC (Holt et al., 2011; van der Meer et al., 2013), el mPFC (Tan et al., 2015), y el córtex temporal (Pauly et al., 2014). La percepción del 'otro' se ha asociado con alteraciones en la activación del PCC (van der Meer et al., 2013), el córtex temporal (Murphy et al., 2010), y el mPFC y el cuneus (Pauly et al., 2014), y también con regiones no asociadas previamente con el procesamiento del 'otro' como la ínsula (Pauly et al., 2014). Aunque los resultados sugieren una alteración en el funcionamiento de la DMN, la falta de consistencia dificulta caracterizar la naturaleza de las alteraciones.

Esta heterogeneidad puede estar explicada por la combinación de varios factores: en estudios previos se ha usado material diferente para las tareas de auto-reflexión (e.g. adjetivos, frases) y condiciones de control que varían desde etiquetar emocionalmente una palabra, responder preguntas de contenido semántico o tareas perceptivas. Además, las demandas cognitivas también varían entre tareas. En segundo lugar, para la percepción del 'otro' se han usado personas que variaban en familiaridad con el sujeto, empleando desde familiares a personas famosas, lo que puede activar también áreas de la memoria autobiográfica. Por último, las diferencias en el estatus clínico entre pacientes y tamaños de muestra pequeños también podrían explicar la falta de consistencia en estudios previos.

El presente estudio tiene como objetivo examinar el procesamiento del 'yo' y del 'otro' en esquizofrenia, con mayor énfasis en la diferenciación entre el 'yo' y el 'otro' (es decir, la comparación directa entre pensar en uno mismo y pensar en otra persona). Usaremos una tarea de reflexión sobre el 'yo' y el 'otro', basada en estudios previos (Modinos et al., 2009; van der Meer et al., 2013) y que previamente hemos empleado en un grupo de sujetos sanos que mostró que pensar sobre el 'yo' implica un aumento de actividad en regiones de la DMN, en comparación a pensar sobre hechos generales, y un incremento todavía mayor, con especial implicación del TPJ derecho, cuando se piensa sobre el 'otro' (Fuentes-Claramonte et al., 2019). Considerando la variabilidad de tareas empleadas en la literatura previa, se ha seleccionado esta tarea por ser la que mejor aísla los diferentes componentes de interés para nuestro estudio. El presente trabajo permitirá incrementar el conocimiento sobre las bases neurales de la diferenciación entre el 'yo' y el 'otro' en esquizofrenia. Aunque no hay un patrón consistente en los hallazgos previos, se espera que las alteraciones más relevantes se encuentren mayormente localizadas en la DMN, áreas implicadas en la diferenciación del 'yo' y del 'otro'.

## Métodos

La muestra de pacientes estaba compuesta por 23 sujetos con diagnóstico de esquizofrenia según el DSM-IV-TR reclutados en diferentes dispositivos asistenciales vinculados a los centros Benito Menni CASM, Hospital Sagrat Cor, y Hospital Sant Rafael. La sintomatología psicótica se evaluó mediante la Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS) y la gravedad con la escala de Impresión clínica Global (CGI). Se excluyeron aquellos pacientes con historia de trauma cerebral o enfermedad neurológica o con historia de abuso de sustancias en el último año. El grupo control, que cumplía los mismos criterios de exclusión, consistió en 27 sujetos sanos similares a los pacientes en edad, sexo y CI premórbido.

Los participantes realizaron una tarea de reflexión sobre el 'yo' y el 'otro' mientras se les realizaba una resonancia magnética funcional. La tarea consistía en una serie de frases que aparecían en una pantalla que podían referirse a uno mismo ('yo'), referirse a un conocido ('otro') o hacer referencia a conocimiento general ('hechos'), similares en longitud y complejidad entre condiciones. Los participantes debían responder si consideraban la frase verdadera o falsa pulsando un botón. En la condición 'yo', las frases hacían referencia a cualidades personales, atributos o actitudes (por ejemplo, "Soy una persona sociable"). De forma similar, en la condición 'otro' las frases hacían referencia a rasgos de personalidad y comportamientos del conocido seleccionado. En estas condiciones la mitad de las frases tenían valencia positiva y el resto negativa. En la condición 'hechos', las frases eran afirmaciones generales ("Los insectos tienen diez patas"), la mitad de las cuales eran verdaderas y el resto falsas. La tarea consistió en 54 ensayos (18 por condición) distribuidos en un diseño de bloques. Cada bloque comenzaba con una instrucción que indicaba la condición correspondiente a ese bloque ("Frases sobre mí", "Frases sobre otro", "Frases sobre hechos"). Después se presentaban las frases junto con las dos opciones de respuesta Sí y No, que el participante tenía que seleccionar pulsando un botón con la mano derecha o izquierda respectivamente.

## Resultados

La condición Hechos actuaba como condición de control, por lo que para estudiar las regiones cerebrales implicadas en el procesamiento de información sobre el 'yo', se examinaron las regiones que mostraron mayor actividad durante los bloques de la condición 'yo' que durante los bloques de la condición 'hechos'. Aunque ambos grupos activaron las regiones de la DMN en la condición 'yo', los pacientes mostraron una hiperactivación en una región adicional, el córtex prefrontal dorsolateral (DLPFC) y giro frontal medio izquierdo.

En el contraste 'otro' vs 'hechos' también se observó la actividad en regiones de la DMN en ambos grupos. Sin embargo, se encontraron diferencias significativas entre pacientes y controles en tres zonas: el precuneus, el DLPFC izquierdo, y el giro precentral izquierdo. Se observó que los pacientes desactivaban el precuneus durante la condición 'otros' mientras que los controles no. En el DLPFC y el giro precentral, se observó una mayor activación en los pacientes en la condición 'otros'. Estas dos zonas son similares a las encontradas en el contraste anterior ('yo' vs 'hechos') y muestran un patrón de alteración similar en los pacientes.

Por último, la comparación directa de 'yo' vs 'otro' mostró que la condición 'otro' implicaba un aumento de activación en regiones de la DMN. Se encontraron diferencias significativas entre grupos en el giro angular derecho, correspondiente a la región TPJ, que el grupo control activaba al pensar sobre el otro, mientras que el grupo con esquizofrenia no lo hacía.

Tabla 1. Datos clínicos y demográficos.

|   | Pacientes<br>(N=23)                | Controles<br>(N=27)           | Diferencias |
|---|------------------------------------|-------------------------------|-------------|
| Sexo (M/F)  | 16/7                               | 17/10                         | $p = 0.623$ |
| Edad  | 37.00 (8.06)<br>rango 22-55        | 38.74 (10.20)<br>rango 23-61  | $p = 0.512$ |
| CI pre-mórbido estimado   | 100.64 (10.23)<br>rango 81-114     | 104.07 (6.34)<br>rango 91-114 | $p = 0.178$ |
| PANSS Total   | 69 (18.19)<br>rango 39-115         |                               |             |
| PANSS Positiva  | 16.04 (5.19)<br>rango 8-28         |                               |             |
| PANSS Negativa  | 19.74 (5.79)<br>rango 11-33        |                               |             |
| PANSS General   | 33.22 (9.08)<br>rango 18-59        |                               |             |
| CGI   | 4.17 (0.89)<br>rango 3-6           |                               |             |
| Tratamiento antipsicótico<br>(en eq de clorpromazina<br>mg/día) | 498.77 (490.27)<br>rango 62.5-2400 |                               |             |

**CI:** coeficiente intelectual; **CGI:** Escala de Impresión Clínica Global; **PANSS:** Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia

Los valores reflejan medias (desviación estándar). Las diferencias entre grupos se estudiaron con una prueba Chi-cuadrado para el sexo y pruebas t para muestras independientes para la edad y el CI estimado.

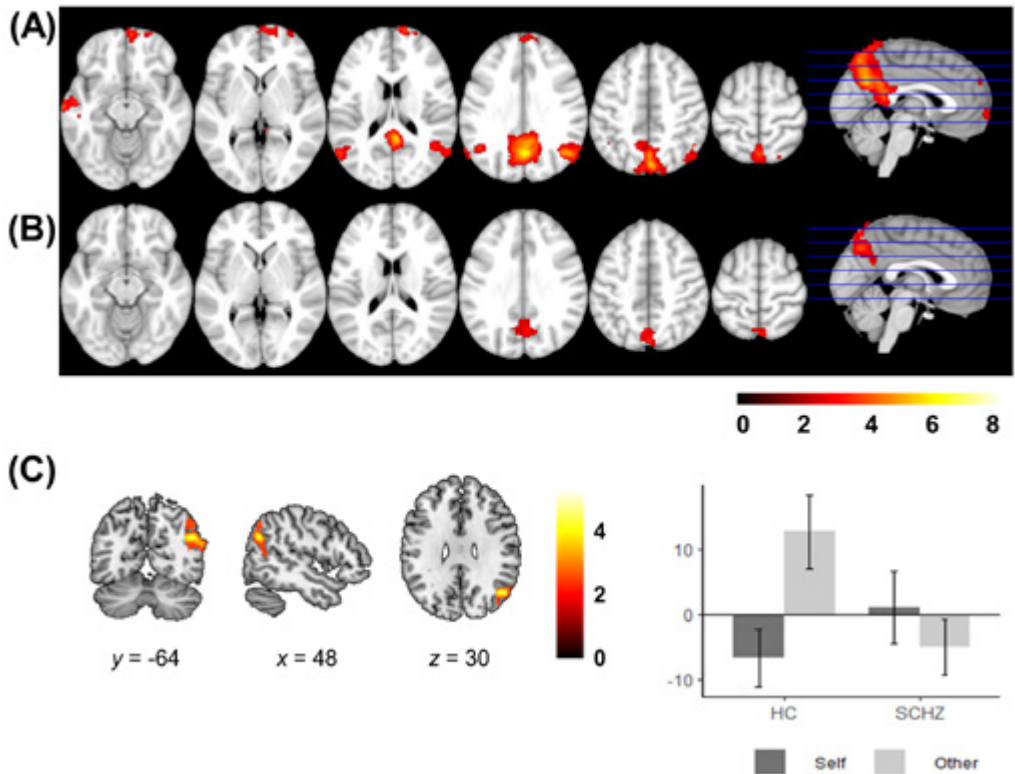


Figura 1:

Regiones con mayor activación en 'otro' que en 'yo' para controles (A) y pacientes (B). (C) muestra la unión temporo-parietal derecha, donde pacientes y controles mostraron diferencias significativas. Como muestra el gráfico, los controles activan esta región para 'otro' (Other) ya que la activación sobrepasa claramente el cero, mientras que en los pacientes no se observa esta activación. La figura se reproduce del artículo original con la autorización de los autores.

## Conclusiones

Los resultados encontrados suman evidencia al rango de alteraciones en la percepción del 'yo' y del 'otro' ya reportadas en esquizofrenia. Se trata del primer estudio en mostrar activación disminuida en el TPJ derecho en pacientes durante la condición que requiere pensar sobre otros, una región con un papel relevante en la diferenciación del 'yo' y el 'otro' y en la cognición social. Adicionalmente se ha encontrado evidencia de que los pacientes con esquizofrenia emplean más áreas cognitivas para la percepción del 'yo' y del 'otro', sugiriendo que el procesamiento de este tipo de información podría implicar una mayor demanda cognitiva en pacientes con este trastorno. En conjunto, los resultados indican un fallo en el procesamiento de información sobre 'yo' y 'otros' en esquizofrenia y proporcionan evidencia de una alteración en la diferenciación entre información referida al 'yo' o a 'otros', la cual podría llevar a juicios alterados sobre el comportamiento y personalidad de los otros. Se propone que el mecanismo cerebral que potencialmente daría lugar a esta alteración es el fallo en el funcionamiento de la unión temporoparietal derecha. Este hallazgo es relevante para futuros estudios, en particular los orientados a investigar los tratamientos psicossociales y técnicas de neuromodulación en esquizofrenia.

[www.fidmag.org](http://www.fidmag.org)



## Referencias

Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., Schacter, D.L., 2008. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1124, 1–38.

Fuentes-Claramonte, P., Martín-Subero, M., Salgado-Pineda, P., Alonso-Lana, S., Moreno- Alcázar, A., Argila-Plaza, I., Santo-Angles, A., Albajes-Eizagirre, A., Anguera-Camós, M., Capdevila, A., Sarró, S., McKenna, P.J., Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., 2019. Shared and differential default-mode related patterns of activity in an autobiographical, a self-referential and an attentional task. *PLoS One* 14, 1–21

Green, M.F., Horan, W.P., Lee, J., 2015. Social cognition in schizophrenia. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 620–631.

Holt, D.J., Cassidy, B.S., Andrews-Hanna, J.R., Lee, S.M., Coombs, G., Goff, D.C., Gabrieli, J.D., Moran, J.M., 2011. An anterior-to-posterior shift in midline cortical activity in schizophrenia during self-reflection. *Biol. Psychiatry* 69, 415–423.

Modinos, G., Ormel, J., Aleman, A., 2009. Activation of anterior insula during self-reflection. *PLoS One* 4, e4618.

Murphy, E.R., Brent, B.K., Benton, M., Pruitt, P., Diwadkar, V., Rajarethinam, R.P., Keshavan, M.S., 2010. Differential processing of metacognitive evaluation and the neural circuitry of the self and others in schizophrenia: a pilot study. *Schizophr. Res.* 116, 252–258.

Pauly, K.D., Kircher, T.T.J., Schneider, F., Habel, U., 2014. Me, myself and I: Temporal dysfunctions during self-evaluation in patients with schizophrenia. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 9, 1779–1788.

Tan, S., Zhao, Y., Fan, F., Zou, Y., Jin, Z., Zen, Y., Zhu, X., Yang, F., Tan, Y., Zhou, D., 2015. Brain correlates of self-evaluation deficits in schizophrenia: a combined functional and structural MRI study. *PLoS One* 10, 1–12.

van der Meer, L., De Vos, A.E., Stiekema, A.P.M., Pijnenborg, G.H.M., Van Tol, M.J., Nolen, W.A., David, A.S., Aleman, A., 2013. Insight in schizophrenia: involvement of self-reflection networks? *Schizophr. Bull.* 39, 1352–1362.