



Original

La memoria de extinción está deteriorada en la esquizofrenia<sup>☆</sup>Daphne J. Holt<sup>a,b,c,\*</sup>, Kelimer Lebron-Milad<sup>a,b,c</sup>, Mohammed R. Milad<sup>a,b,c</sup>, Scott L. Rauch<sup>d</sup>, Roger K. Pitman<sup>a,b,c</sup>, Scott P. Orr<sup>a,b,c,e</sup>, Brittany S. Cassidy<sup>a,c</sup>, Jared P. Walsh<sup>a</sup> y Donald C. Goff<sup>a,b</sup><sup>a</sup> Psychiatry Department, General Hospital, Massachusetts, Estados Unidos<sup>b</sup> Harvard Medical School, Boston, Estados Unidos<sup>c</sup> Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Charlestown, Estados Unidos<sup>d</sup> McLean Hospital, Belmont, Massachusetts, Estados Unidos<sup>e</sup> Department of Veterans Affairs Medical Center, Manchester, New Hampshire, Estados Unidos

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Palabras clave:

Condicionamiento  
Emoción  
Extinción  
Miedo  
Memoria  
Esquizofrenia

## RESUMEN

**Fundamento:** La esquizofrenia se asocia con anomalías del procesamiento emocional y de la cognición social, que pueden ser consecuencia de la desorganización de los mecanismos neurales subyacentes, que determinan el aprendizaje emocionales y la memoria. Para investigar esta posibilidad, evaluamos la adquisición y la extinción de las respuestas condicionadas de miedo y el recuerdo tardío de la extinción en pacientes con esquizofrenia e individuos de control.

**Métodos:** Durante 2 días, se sometió a 28 pacientes con esquizofrenia y a 18 individuos de control emparejados demográficamente con un procedimiento de condicionamiento del miedo, aprendizaje de la extinción y recuerdo de la extinción, en el cual, como índice de las respuestas condicionadas, se usó la magnitud de la respuesta de conductancia cutánea (RCC).

**Resultados:** Durante la tarea de adquisición del miedo, el 83% de los individuos de control y el 57% de los pacientes mostraron sensibilidad neurovegetativa («respondedores») y los pacientes mostraron mayor RCC al estímulo no emparejado con el estímulo incondicionado (EI) que los individuos de control. Dentro del grupo de respondedores, no hubo diferencias entre pacientes e individuos de control en los niveles de aprendizaje de la extinción; sin embargo, en comparación con los individuos de control, los pacientes con esquizofrenia manifestaron un deterioro significativo del recuerdo dependiente del contexto de la memoria de extinción. Además, en ellos la gravedad del delirio se correlacionó con los niveles de conductancia cutánea basal.

**Conclusiones:** Los datos del presente estudio coinciden con las pruebas obtenidas en investigaciones previas de una mayor respuesta neural a los estímulos inocuos en la esquizofrenia y niveles de vigilia elevados en la psicosis. El hallazgo de un recuerdo deficiente de la extinción en pacientes con esquizofrenia que manifestaron un aprendizaje intacto de ella sugiere que la enfermedad se asocia con una alteración de los procesos neurales, que son la base de la memoria emocional.

© 2010 Publicado por Elsevier España, S.L.

## Extinction memory is impaired in schizophrenia

## ABSTRACT

**Background:** Schizophrenia is associated with abnormalities in emotional processing and social cognition, which might result from disruption of the underlying neural mechanism(s) governing emotional learning and memory. To investigate this possibility, we measured the acquisition and extinction of conditioned fear responses and delayed recall of extinction in schizophrenia and control subjects.

**Methods:** Twenty-eight schizophrenia and 18 demographically matched control subjects underwent a 2-day fear conditioning, extinction learning, and extinction recall procedure, in which skin conductance response (SCR) magnitude was used as the index of conditioned responses.

**Results:** During fear acquisition, 83% of the control subjects and 57% of the patients showed autonomic responsivity ("responders"), and the patients showed larger SCRs to the stimulus that was not paired with the unconditioned stimulus (CS<sub>-</sub>) than the control subjects. Within the responder group, there was no difference between the patients and control subjects in levels of extinction learning; however, the schizophrenia patients showed significant impairment, relative to the control subjects, in context-dependent recall of the extinction memory. In addition, delusion severity in the patients correlated with baseline skin conductance levels.

## Keywords:

Conditioning  
Emotion  
Extinction  
Fear  
Memory  
Schizophrenia

<sup>☆</sup> Publicado previamente en Biological Psychiatry 2009;65: 455-463

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dholt@partners.org (D.J. Holt).

**Conclusions:** These data are consistent with prior evidence for a heightened neural response to innocuous stimuli in schizophrenia and elevated arousal levels in psychosis. The finding of deficient extinction recall in schizophrenia patients who showed intact extinction learning suggests that schizophrenia is associated with a disturbance in the neural processes supporting emotional memory.

© 2010 Published by Elsevier España, S.L.

Recientemente, se ha reconocido que el deterioro de la función emocional podría desempeñar un papel importante en los síntomas y la discapacidad funcional global asociados a la esquizofrenia<sup>1–5</sup>. En los estudios empíricos se han descrito, como mínimo, 2 tipos de anomalías del procesamiento emocional en pacientes con la enfermedad. En primer lugar, los pacientes manifiestan déficit del reconocimiento de las emociones a través de múltiples dominios sensoriales<sup>6–12</sup>. En segundo lugar, en ellos se ha identificado una propensión a la asignación errónea de significado emocional a estímulos inocuos, neutros con una amplia variedad de paradigmas<sup>13–16</sup>. En algunos estudios, el déficit de reconocimiento de las emociones en estos pacientes se ha relacionado con deterioros de la cognición o del funcionamiento global<sup>5,17</sup>. En comparación, la asignación errónea del significado emocional a estímulos neutros se ha asociado con síntomas psicóticos<sup>13,15,18,19</sup>.

Una posibilidad es que una o ambas anomalías de la función emocional se originen a partir de una desorganización del/los mecanismo/s neuronales básicos, que son responsables de la codificación y recuperación del valor o significado emocional de un estímulo, los procesos de la memoria emocional. Un tipo de memoria emocional, llamada memoria de extinción, se ha estudiado extensamente en roedores y seres humanos con adaptaciones de los paradigmas pavlovianos de condicionamiento del miedo<sup>20–23</sup>. Estos incluyen el emparejamiento de un estímulo inocuo (el estímulo condicionado [EC]) con una sensación de aversión (el estímulo incondicionado [EI]), como una sacudida, soplo de aire o ruido fuerte, que da lugar a la formación de un recuerdo indicativo de que el EC revela peligro (una memoria del «peligro»)<sup>24–26</sup>. Si, más tarde, se presenta el EC en diversas ocasiones sin el EI (aprendizaje de la extinción), se forma una segunda memoria de «seguridad», que relaciona el EC con la ausencia de EI. Se ha demostrado que estas 2 memorias de un EC dado pueden coexistir y, más tarde, pueden recuperarse de manera independiente<sup>27–29</sup>. Lo que es aún más importante es que la memoria de seguridad (extinción) se relaciona con el contexto particular en el que se formó; la memoria de extinción solo se recupera si el contexto en el que se codificó está presente en el momento de su recuperación<sup>30,31</sup>.

En la esquizofrenia, los estudios sobre el condicionamiento de la aversión han producido resultados desiguales al igual que normales<sup>34,36</sup>, con hallazgos de facilitación<sup>32,33</sup>, disminución<sup>16,34,35</sup>, en pacientes con la enfermedad en comparación con individuos de control. Estas incoherencias podrían deberse, en parte, a las diferencias metodológicas entre estudios (por ejemplo, la ausencia de una condición comparativa sin aversión [EC–] en algunas investigaciones), al igual que a la heterogeneidad dentro de las muestras de pacientes. Esta fue evidente en diversos estudios donde se encontró que de un tercio a la mitad de pacientes no manifestaron aprendizaje en absoluto, mientras que el resto mostró una adquisición normal del condicionamiento de aversión<sup>34,36</sup>. Estos hallazgos coinciden con las pruebas de la existencia de una subpoblación de pacientes con esquizofrenia con respuestas neurovegetativas anormalmente bajas o ausentes a estímulos prominentes<sup>37</sup>.

Hasta la fecha, la memoria de extinción no se ha estudiado en esta enfermedad. Aunque se ha establecido que estos pacientes tienen dificultades para usar la información contextual durante el procesamiento cognitivo<sup>38,39</sup> y cognitivosocial<sup>40,41</sup>, se desconoce

si estos déficits guardan relación con anomalías en los procesos de la memoria emocional, dependiente del contexto.

En el presente estudio, tratamos de determinar si la enfermedad se asocia a un deterioro del aprendizaje o a la memoria de las respuestas condicionadas por el miedo. Usamos el paradigma clásico de Pavlov de condicionamiento del miedo y de aprendizaje de la extinción durante 2 días, que previamente se ha adaptado para su utilización en el ser humano<sup>22</sup>. El primer día de este paradigma los participantes se someten a un condicionamiento del miedo, durante el que un estímulo neutro se empareja (EC+) y otro no se empareja (EC–) con un estímulo táctil eléctrico de aversión (EI). Tras la adquisición de las respuestas condicionadas del miedo, los participantes se someten a una fase de aprendizaje de la extinción durante la que se presenta el EC+ sin el EI. Estas 2 fases se suceden en diferentes contextos visuales (CX) (el contexto de adquisición y el contexto de extinción). Al cabo de 24 h, los participantes se exponen de nuevo al EC+ sin el EI, en el contexto de extinción y en el contexto de adquisición e intragrupo y, a través de grupos, se determinan las respuestas al EC+ en los 2 contextos. En función de los estudios publicados previamente<sup>22,42,43</sup>, predijimos que el segundo día del estudio los individuos participantes de control sanos mostrarían RCC normales al EC+ en el contexto de extinción, indicativas de la recuperación satisfactoria de la memoria de extinción (es decir, la memoria de que el EC+ ya no predice el EI). También formulamos la hipótesis de que, en comparación con los individuos de control, en pacientes con esquizofrenia se demostraría un deterioro en la recuperación de la memoria de extinción dependiente del contexto.

## Material y métodos

### Participantes

Se estudiaron 28 pacientes con esquizofrenia diagnosticada en función de los criterios DSM-IV y 18 individuos de control, de 18–65 años de edad. Los pacientes con esquizofrenia, clínicamente estables y medicados se reclutaron a través del Massachusetts General Hospital (MGH) Schizophrenia Clinical and Research Program (tabla 1). Los individuos de control sanos se reclutaron a través de anuncios. Estos no presentaban trastornos psiquiátricos, neurológicos u otras enfermedades graves, ni tenían antecedentes de abuso de sustancias durante los 3 últimos meses, según lo determinado mediante cribado por teléfono, un cuestionario y la entrevista clínica estructurada (structured clinical interview for DSM disorders [SCID])<sup>44</sup>. Para cada individuo se evaluó la capacidad para proporcionar el consentimiento informado, que se obtuvo a partir de todos los participantes antes de la inclusión, de acuerdo con las directrices del Partners Healthcare Institutional Review Board. Un evaluador con experiencia valoró los síntomas de cada paciente con la Positive and Negative Syndrome Scale (escala de síntomas positivos y negativos)<sup>45</sup>.

### Procedimientos psicofisiológicos

Para registrar el nivel de conductancia cutánea (NCC) se usó un Coulbourn Instruments Lablink V System (Allentown, Estados

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4188875>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4188875>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)