

FIDMAG informa

DISFUNCIONES EN LA DEFAULT MODE NETWORK EN EL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

Publicado un artículo de investigadores de FIDMAG Hermanas Hospitalarias sobre los cambios cerebrales funcionales en el Trastorno Límite de la Personalidad en la revista 'Psychological Medicine'. El estudio demuestra los cambios funcionales que se producen en la Default Mode Network en un grupo de pacientes con Trastorno Límite de Personalidad.

Salvatore Aguilar-Ortiz, Pilar Salgado-Pineda, Daniel Vega, Juan C. Pascual, Josep Marco-Pallarés, Joaquim Soler, Cristina Brunel, Ana Martín-Blanco, Angel Soto, Joan Ribas, Teresa Maristany, Salvador Sarró, Antoni Rodríguez-Fornells, Raymond Salvador, Peter J. McKenna and Edith Pomarol-Clotet. [IF= 5.64, Q1].

En el Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) los hallazgos de neuroimagen funcional publicados hasta la actualidad han sido heterogéneos, encontrando tanto alteraciones estructurales como funcionales asociadas al trastorno. Especialmente, se han descrito afectaciones en las regiones corticales prefrontales y estructuras subcorticales, como la amígdala y el hipocampo, estando implicados los circuitos fronto-límbicos (1,2). En el TLP se han empleado paradigmas emocionales, cognitivos y mixtos (3-5), encontrado alteraciones en la función ejecutiva pero generalmente bajo la influencia de un paradigma emocional. Hasta la fecha, solamente un estudio ha utilizado un paradigma funcional puramente cognitivo (6), mostrando un incremento de activación durante la tarea en regiones de la corteza frontal y temporal, entre otras áreas.

Las alteraciones funcionales en el TLP podrían ser consideradas como un fallo de activación y de desactivación, como se ha observado en otros trastornos psiquiátricos en la región denominada Default Mode Network [DMN] (7). Son diversos los trastornos en los que se han reportado fallos de desactivación en determinadas regiones de la DMN (14), incluyendo la corteza prefrontal medial, como

son la esquizofrenia (8-13), la depresión mayor (15) o el trastorno bipolar (16-17). Es preciso examinar si alguna de estas alteraciones en el TLP puede realmente representar también un fracaso de desactivación, ya que la hiperactivación puede resultar de una mayor activación o reducción de la desactivación en la condición de interés (18).

El objetivo de este estudio se centra en examinar los mapas de activación en una muestra de pacientes con TLP durante la realización de una tarea cognitiva (N-back task), que evalúa memoria de trabajo. Así mismo, se pretende discernir si las alteraciones funcionales podrían estar relacionadas con fallos de desactivación de algunas regiones de la DMN como se ha descrito en otros trastornos psiquiátricos. En sujetos sanos, la ejecución del paradigma N-back genera activaciones en el córtex prefrontal dorsolateral (DLPFC) (19) así como desactivaciones en la Default Mode Network (8). Hasta la fecha, no existe ningún estudio que explore la memoria de trabajo en el TLP con el paradigma cognitivo N-back.

Métodos

Se reclutaron 67 pacientes diagnosticados de TLP, según los criterios diagnósticos del DSM-IV y la entrevista diagnóstica DIB-R (20). Se recogió el tratamiento farmacológico de los pacientes y el antecedente de trastorno depresivo a lo largo de la vida, para llevar a cabo correlaciones clínicas. Paralelamente, se reclutó un grupo de 67 controles sanos que fueron apareados con los pacientes por edad, género y cociente intelectual. Los controles no mostraban historia de enfermedad mental, no habían recibido tratamiento con medicación psicotrópica, y/o no tenían ningún familiar de primer grado con enfermedad psiquiátrica.

Todos los sujetos se realizaron una resonancia funcional de 1.5 Tesla GE Signa scanner en el hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona. Durante la secuencia de resonancia magnética funcional, los

sujetos realizaron la tarea de N-back verbal con la presentación de letras y dos niveles de dificultad de memoria de trabajo (1-back y 2-back). Todos los participantes fueron entrenados en la realización de la tarea antes de entrar en el escáner. Para el análisis de las imágenes individuales de actividad funcional se utilizó el módulo FMRI Expert Analysis Tool del paquete FSL, un programa que modela la respuesta BOLD a las diferentes condiciones de la tarea N-back.

Resultados

El análisis funcional durante la tarea N-back en el contraste 2-back versus basal, puso de manifiesto un fallo de deactivación en los pacientes con TLP respecto a controles en las dos regiones mediales de la DMN, la corteza frontal medial y el precuneus, así como en la corteza temporal bilateral, la región parahipocampal, el hipocampo y la amígdala (Fig 1). Se observó también un aumento de activación bilateral en la cabeza del núcleo caudado en pacientes respecto a los controles sanos. Por último, se halló una reducción de la activación únicamente presente en el contraste 2-back vs 1-back (relacionada con la memoria de trabajo y el nivel de complejidad de la tarea) en el córtex prefrontal y el córtex parietal inferior izquierdo (Fig 2). Los cambios no se relacionaron ni con el antecedente de trastorno depresivo mayor ni con la medicación antipsicótica recibida por los pacientes.

Conclusiones

Los hallazgos obtenidos en este estudio parecen apuntar hacia una disfunción del circuito fronto-límbico-basal, dando soporte al correlato clínico-anatómico del TLP, donde la disregulación emocional, la impulsividad, las distorsiones cognitivas y las dificultades de las relaciones interpersonales de los pacientes cobrarían sentido.

El fallo de deactivación en la DMN hallado en la corteza frontal medial en los pacientes con TLP, así como los resultados de conectividad en estado de reposo, obtenidos en otro estudio realizado en FIDMAG (21), puede ayudar a una mejor comprensión del TLP. Por último, los hallazgos de este estudio deberían añadir al TLP a la lista de trastornos psiquiátricos –entre otros la esquizofrenia, el trastorno afectivo mayor y el autismo– que parecen caracterizarse también por una disfunción en la DMN. Así mismo, sería posible especular que ésta disfunción pudiera tener relación con la dificultad que tienen los pacientes con TLP para redirigir su atención, frecuentemente focalizada en pensamientos y juicios internos generalmente de valencia negativa, hacia la resolución de las tareas que acontecen en el medio.

Por otro lado, teniendo en cuenta la bibliografía previa y otro reciente artículo de neuroimagen estructural en una muestra de pacientes TLP desarrollado también por FIDMAG (22), parece existir una confluencia de todas las alteraciones de neuroimagen estructural y funcional en la zona frontal medial de sustancia blanca y gris, así como en estructuras subcorticales, principalmente amígdala e hipocampo.

Las alteraciones estructurales y funcionales halladas podrían explicar de alguna manera la conducta observada en los pacientes con TLP.

www.fidmag.org

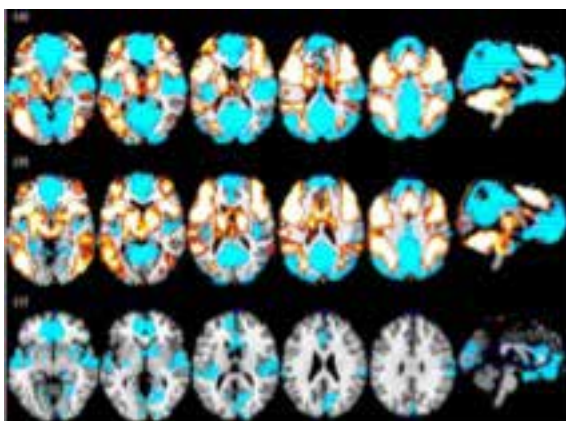


Figura 1:
Regiones de activación (rojo) y deactivación (azul) en el contraste 2-back versus basal, en sujetos sanos (a) y en pacientes con TLP (b). Regiones donde se encuentran diferencias de activación entre pacientes y controles (c).

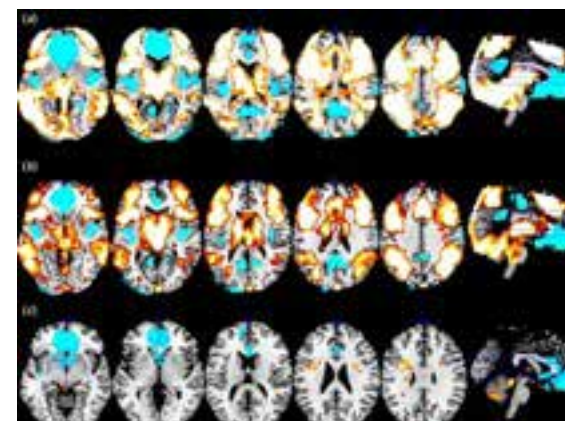


Figura 2:
Regiones de activación (rojo) y deactivación (azul) en el contraste 2-back versus 1-back, en sujetos sanos (a) y en pacientes con TLP (b). Regiones donde se encuentran diferencias de activación entre pacientes y controles (c).

Referencias

1. Lis E, Greenfield B, Henry M, Guilé JM, Dougherty G. Neuroimaging and genetics of borderline personality disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci*. 2007 May;32(3):162–73.
2. Leichsenring F, Leibing E, Kruse J, New AS, Leweke F. Borderline personality disorder. *Lancet (London, England)*. 2011 Jan;377(9759):74–84.
3. Ruocco AC. The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review. *Psychiatry Res [Internet]*. 2005 Dec 15 [cited 2017 Dec 18];137(3):191–202.
4. Hagenhoff M, Franzen N, Koppe G, Baer N, Scheibel N, Sammer G, et al. Executive functions in borderline personality disorder. *Psychiatry Res [Internet]*. 2013 Nov 30 [cited 2017 Apr 3];210(1):224–31.
5. Holtmann J, Herbort MC, Wüstenberg T, Soch J, Richter S, Walter H, et al. Trait anxiety modulates fronto-limbic processing of emotional interference in borderline personality disorder. *Front Hum Neurosci [Internet]*. 2013 [cited 2017 Feb 28];7.
6. Mensebach C, Beblo T, Driessen M, Wingenfeld K, Mertens M, Rullkoetter N, et al. Neural correlates of episodic and semantic memory retrieval in borderline personality disorder: an fMRI study. *Psychiatry Res*. 2009 Feb;171(2):94–105.
7. Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, Liu H, Hedden T, et al. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2009 Feb;29(6):1860–73.
8. Pomarol-Clotet E, Salvador R, Sarró S, Gomar J, Vila F, Martínez A, et al. Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychol Med*. 2008 Aug;38(8):1185–93.
9. Mannell M V., Franco AR, Calhoun VD, Cañive JM, Thoma RJ, Mayer AR. Resting state and task-induced deactivation: A methodological comparison in patients with schizophrenia and healthy controls. *Hum Brain Mapp [Internet]*. 2009 Mar [cited 2017 Apr 3];31(3):NA-NA.
10. Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone S V, McCarley RW, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jan;106(4):1279–84.
11. Salgado-Pineda P, Fakra E, Delaveau P, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E, Blin O. Correlated structural and functional brain abnormalities in the default mode network in schizophrenia patients. *Schizophr Res [Internet]*. 2011 Feb [cited 2017 Apr 3];125(2–3):101–9.
12. Schneider FC, Royer A, Grosseclin A, Pellet J, Barral F-G, Laurent B, et al. Modulation of the default mode network is task-dependent in chronic schizophrenia patients. *Schizophr Res [Internet]*. 2011 Feb [cited 2017 Apr 3];125(2–3):110–7.
13. Dreher J-C, Koch P, Kohn P, Apud J, Weinberger DR, Berman KF. Common and Differential Pathophysiological Features Accompany Comparable Cognitive Impairments in Medication-Free Patients with Schizophrenia and in Healthy Aging Subjects. *Biol Psychiatry [Internet]*. 2012 May 15 [cited 2017 Apr 3];71(10):890–7.
14. Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJS. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009 Mar;33(3):279–96.
15. Grimm S, Boesiger P, Beck J, Schuepbach D, Bermpohl F, Walter M, et al. Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion processing in depressed subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Mar;34(4):932–43.

16. Fernández-Corcuera P, Salvador R, Monté GC, Salvador Sarró S, Goikolea JM, Amann B, et al. Bipolar depressed patients show both failure to activate and failure to de-activate during performance of a working memory task. *J Affect Disord.* 2013 Jun;148(2-3):170-8.
17. Pomarol-Clotet E, Moro N, Sarró S, Goikolea JM, Vieta E, Amann B, et al. Failure of de-activation in the medial frontal cortex in mania: evidence for default mode network dysfunction in the disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2012 Dec;13(8):616-26.
18. Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci.* 2001 Oct;2(10):685-94.
19. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp.* 2005 May;25(1):46-59.
20. Barrachina J, Soler J, Campins MJ, Tejero A, Pascual JC, Alvarez E, et al. [Validation of a Spanish version of the Diagnostic Interview for Borderlines-Revised (DIB-R)]. *Actas españolas Psiquiatr.* Jan;32(5):293-8.
21. Salvador R, Vega D, Pascual JC, Marco J, Canales-Rodríguez EJ, Aguilar S, et al. Converging Medial Frontal Resting State and Diffusion-Based Abnormalities in Borderline Personality Disorder. *Biol Psychiatry.* 2014 Sep.
22. Salvatore Aguilar-Ortiz, Pilar Salgado-Pineda, Josep Marco-Pallarés, Juan C. Pascual, Daniel Vega, Joaquim Soler, Cristina Brunel, Ana Martín-Blanco, Angel Soto; Joan Ribas, Teresa Maristany, Salvador Sarró, Raymond Salvador, Antoni Rodríguez-Fornells, E PJM. Abnormalities in gray matter volume in patients with borderline personality disorder and their relation to lifetime depression: a VBM study. *PLoS One.* 2018;(DOI: 10.1371/journal.pone.0191946).