

**ALTERACIONES COGNITIVAS EN LA
ESQUIZOFRENIA: PROCESOS
INHIBITORIOS EN MEMORIA.**

Cognitive dysfunctions in schizophrenia:
inhibitory processes in memory

Tesis doctoral realizada por

María Felipa Soriano Peña

Dirigida por

Dña. María Teresa Bajo Molina.

*Departamento de Psicología Experimental y Fisiología
del Comportamiento.*

Universidad de Granada.

MMVIII

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: María Felipa Soriano Peña
D.L.: GR.1718-2008
ISBN: 978-84-691-5191-4

**ALTERACIONES COGNITIVAS EN LA ESQUIZOFRENIA:
PROCESOS INHIBITORIOS EN MEMORIA**

Tesis Doctoral presentada por María Felipa Soriano Peña en el Departamento de Psicología Experimental y Fisiología del Comportamiento, para aspirar al grado de Doctor en Psicología, en el programa de doctorado de Psicología Experimental y Neurociencias del Comportamiento, de la Universidad de Granada.

La tesis ha sido realizada bajo la dirección de María Teresa Bajo Molina, quien avala la calidad de la misma, así como la formación de la doctoranda para aspirar al grado de doctor.

Firmado en Granada, a 12 de mayo de 2008.

La directora de la tesis:

Fdo. María Felipa Soriano

María Teresa Bajo

Catedrática de Universidad

*This doctoral dissertation has been elaborated according to the normative of the University of Granada in order to obtain the European Doctorate. According to this normative, part of the dissertation (including a summary and conclusions) has been written in English. First, a brief summary of the research and the main conclusions are presented in English. Second, a theoretical introduction, a summary of the research and a general discussion are offered in Spanish. Finally, the appendix presents the scientific papers that reflect the research. These papers are written in English since they have been published (Soriano, M. F., Jiménez, J. F., Román, P., and Bajo, M. T. (2008). Cognitive Substrates in Semantic Memory of Formal Thought Disorder in Schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30, 70-82) or submitted (Soriano, M. F., Jiménez, J. F., Román, P., and Bajo, M. T. (submitted). Inhibitory processes in memory are impaired in schizophrenia: Evidence from retrieval induced forgetting. *British Journal of Psychology*; Soriano, M. F., Jiménez, J. F., Román, P., and Bajo, M. T. (under review). Intentional inhibition in memory and hallucinations: Directed forgetting and updating. *Neuropsychology*).*

Esta tesis doctoral ha sido redactada siguiendo la normativa de la Universidad de Granada para la obtención del Doctorado Europeo. De acuerdo con esta normativa, parte de la tesis (incluyendo un resumen y las

conclusiones) se presenta en inglés. Primero se presenta un breve resumen de la investigación y de las principales conclusiones en inglés. A continuación, se ofrece una introducción teórica, un resumen del trabajo de investigación y una discusión general de los resultados, en español. Finalmente, en los tres apéndices se presentan los artículos científicos que reflejan la investigación realizada. Estos artículos se han escrito en inglés porque han sido publicados (Soriano, M. F., Jiménez, J. F., Román, P., and Bajo, M. T. (2008). Cognitive Substrates in Semantic Memory of Formal Thought Disorder in Schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30, 70-82) o enviados para su publicación (Soriano, M. F., Jiménez, J. F., Román, P., and Bajo, M. T. (submitted). Inhibitory processes in memory are impaired in schizophrenia: Evidence from retrieval induced forgetting. *British Journal of Psychology*; Soriano, M. F., Jiménez, J. F., Román, P., and Bajo, M. T. (under review). Intentional inhibition in memory and hallucinations: Directed forgetting and updating. *Neuropsychology*).

ÍNDICE:

Summary and concluding remarks _____ 11

Introducción, justificación y objetivos _____ 19

Resumen del trabajo de investigación _____ 77

Discusión general _____ 93

Referencias bibliográficas _____ 121

Appendix I (Cognitive Substrates in Semantic Memory of Formal Thought Disorder in Schizophrenia) _____ 147

Appendix II (Inhibitory processes in memory are impaired in schizophrenia: evidence from retrieval induced forgetting) _____ 199

Appendix III (Intentional inhibition in memory and hallucinations: directed forgetting and updating) _____ 237

**SUMMARY AND
CONCLUDING
REMARKS**

Summary and concluding remarks

Several authors (Andreasen, 2000; Hemsley, 2005) have recently pointed out the importance of specifying the cognitive dysfunctions that underlie the symptomatology in schizophrenia. However, research in this topic is limited by the wide heterogeneity of symptoms that schizophrenic patients can exhibit. In order to avoid this caveat, it is useful to explore the cognitive abnormalities that are associated with specific psychotic symptoms (Bentall, 1990).

Diverse cognitive abnormalities have been proposed to explain schizophrenic symptomatology. Some authors have emphasized the relevance of inhibitory dysfunctions (Frith, 1979; Hemsley, 1987). For example, Hemsley suggested that in schizophrenia there is a deficiency in the inhibitory processes that act on irrelevant or redundant information. Therefore, pieces of information that are normally processed automatically intrude continuously into consciousness.

This proposal has received empirical support. Inhibitory dysfunctions have been observed in schizophrenia in the domains of attentional selection, and suppression of dominant responses.

In this thesis we have explored inhibitory processes in *memory* in schizophrenia. Moreover, we have studied the relationship between inhibitory dysfunctions and specific symptoms, according to theoretical hypothesis.

In our first study we focused on inhibitory deficits in semantic memory. Abnormalities in semantic memory in

Summary and concluding remarks

schizophrenia have been associated to formal thought disorders (FTD). However, there is controversy about whether these abnormalities are related to the organisation of the semantic system, or to the automatic spread of activation-inhibition in semantic networks. Our results showed that the schizophrenic patients with FTD did not exhibit the typical interference effect in a word-picture naming task, whereas both the patients without FTD and the healthy controls did show the interference effect. Since this interference effect reflects inhibitory processes, results suggest that inhibitory difficulties are associated with FTD. In addition, the temporal parameters of the effect suggest that the processes involved were automatic in nature. In contrast, when the semantic organization of the two groups of patients (with and without FTD) and the controls by means of a semantic relatedness task, we did not find difference among them, suggesting that that it is the processing and not the organization what it is impaired in the semantic memory of the FTD patients.

In our second study, we studied the inhibitory processes involved in memory retrieval in schizophrenia. It has been proposed that the suppression of competing items during memory retrieval depends of general executive inhibitory processes. Several studies have shown that executive processes are deficient in schizophrenia. However, an impairment of inhibitory control in memory in schizophrenia has not been documented so far. In order

Summary and concluding remarks

to explore inhibitory control in memory, we used the retrieval-induced forgetting (RIF) paradigm. Results showed that schizophrenic patients do not exhibit the RIF effect. We did not find a relationship between this deficit and specific symptoms. These findings suggest that schizophrenic patients suffer from general impairments in inhibitory control in memory, similar to the deficits found in other executive-controlled processes.

Finally, in our third study, we also focused on controlled inhibitory processes, but we employed tasks that required the intentional suppression of irrelevant information from episodic (Experiment 1) and working memory (Experiment 2). Results showed that inhibitory difficulties were increased in those patients with hallucinations. Hallucinations in schizophrenia have been recently associated with inhibitory deficits in memory (Waters, Badcock, Maybery, & Michie, 2003). Our research replicates this finding, and it suggests that problems to intentionally suppress memory representations can underlie hallucinations in schizophrenia.

Conclusions

Our results point to the existence of impairments in inhibitory processes in memory in schizophrenia. Some of these impairments are highly specific, in the sense that they are only present in those patients with specific symptoms. For example, we have found a deficit in automatic inhibitory processes in semantic memory in

Summary and concluding remarks

patients with Formal thought disorder (FTD). It makes sense that difficulties to inhibit related concepts may lead to the disorganised, tangential and circumstantial speech that characterises the FTD. On the other hand, we have replicated and extended previous findings showing an association between intentional suppression of irrelevant items in memory, and hallucinations. We have interpreted these findings as evidence that supports the parallelism between hallucinations and intrusive thoughts (or images), pointed out by some authors (Morrison, 2001). In this sense, our research illustrates the utility of exploring cognitive abnormalities in schizophrenia that are related to specific and relevant symptoms. Investigation about the cognitive underpinnings of cardinal symptoms is a useful approach in order to understand the etiology, phenomenology and possible ways of reducing these symptoms.

In addition, we found a general deficit in inhibitory control in memory in schizophrenic patients. In this case, no relationship was observed between symptoms and the inhibitory deficit. Previous research has shown that schizophrenic patients suffer from a general impairment in executive-controlled processes. In this line, it is likely that the impairment observed in inhibitory control in memory is general to all patients, and it may be one of the cardinal cognitive deficits in the illness.

Our research offers also insight into the nature of inhibitory processes in memory in healthy people. For

Summary and concluding remarks

example, results from the second study clearly illustrate the importance of designing experimental tasks that really capture the cognitive processes that we are interested in. On the other hand, our results suggest that there are different inhibitory processes in memory, since they are differentially affected in subgroups of patients.

Finally, our results can help to design rehabilitation programmes aimed to improve cognitive deficits in schizophrenia. There are few cognitive rehabilitation programmes, and most of them focus on the training of general cognitive functions. Our findings suggest that rehabilitation programmes should be designed individually, according to the pattern of deficits observable in each patient. In future research, it would be interesting to explore whether the reduction of specific cognitive deficits is possible, and whether this reduction causes an improvement in the symptoms associated with them.

INTRODUCCIÓN, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

I. La búsqueda de alteraciones cognitivas en la esquizofrenia, 21

a.- algo de historia, 23

b.- relevancia, 29

1.- La prevalencia y curso de los déficits cognitivos en la esquizofrenia, 29

2.- La relación entre alteraciones cognitivas y funcionamiento global, 33

3.- Las alteraciones cognitivas en la búsqueda de las causas de la esquizofrenia, 35

4.- Las alteraciones cognitivas como objetivos de tratamiento en la esquizofrenia, 37

c.- aproximación desde la Psicología Experimental, 40

d.- principales líneas de investigación, 45

1.- La memoria semántica, 46

2.- La monitorización de la fuente, 53

3.- La memoria de trabajo, 58

e.- alteraciones en procesos inhibitorios, 65

II. Objetivos de la investigación: alteraciones cognitivas inhibitorias en memoria en la esquizofrenia, 73

I. La búsqueda de alteraciones cognitivas en la esquizofrenia

La esquizofrenia es uno de los problemas de salud más importantes. Es un trastorno que afecta al 1% de la población, y la prevalencia y presentación clínica es estable a lo largo del tiempo y prácticamente similar en todo el mundo (Sartorius, Jablensky y Korten, 1986). El inicio de la enfermedad suele producirse en la adolescencia o en los primeros años de la vida adulta (entre los 14 y los 35 años) y más precozmente en los varones (Faraone, Chen, Goldstein y Tsuang, 1994). Los avances en el tratamiento de la esquizofrenia, especialmente el descubrimiento en los 70 de los fármacos antipsicóticos, han supuesto una mejoría considerable en la evolución y pronóstico de la enfermedad. A pesar de ello, un bajo porcentaje de pacientes presentan una recuperación total, entendiendo como tal una vuelta al funcionamiento premórbido tras el primer brote y sin recaídas. Los estudios indican que entre un 27% y un 46% no vuelven a tener un episodio psicótico o muestran una recuperación total entre episodios. La mayoría (40-50%) presentan un curso crónico con dificultades importantes en el funcionamiento cotidiano y persistencia de síntomas (Wykes y Reeder, 2005). Es frecuente que tengan dificultades para encontrar o mantener un empleo: la proporción de personas con esquizofrenia que tienen un trabajo es mucho más baja que la población general. La

Introducción, justificación y objetivos

tasa de matrimonios o relaciones estables es también más baja en pacientes que en población general, y la mayoría refieren tener pocos amigos cercanos. Un 15-20% son totalmente incapaces de funcionar de forma independiente, necesitando alojamientos protegidos y elevados recursos comunitarios. Además, su expectativa de vida es menor que la del resto de la población, debido a la frecuente comorbilidad con otras enfermedades médicas (por los hábitos de vida nocivos, consumo de alcohol, tabaco y otras drogas, etc.) y a la elevada tasa de suicidio, que oscila entre un 10 y un 15% (Segarra, Gutiérrez y Eguíluz, 2005).

La esquizofrenia se caracteriza por una diversidad de síntomas que cubren prácticamente toda la gama de funciones cognitivas. Posiblemente la organización de síntomas más extendida hoy en día sea la división en síntomas positivos y negativos, derivada de los trabajos de Crow (1980) y Andreasen (Andreasen y Olsen, 1982). Los síntomas positivos se caracterizan por la pérdida del contacto con la realidad, y suelen ser alteraciones perceptivas (alucinaciones), alteraciones de la forma (desorganización), del contenido del pensamiento (delirios) o del control y regulación de la conducta. Los síntomas negativos se caracterizan por una disminución en procesos emocionales y conductuales, como el embotamiento afectivo, el lenguaje pobre o el retraimiento social.

Introducción, justificación y objetivos

Ninguno de estos síntomas está presente en todas las personas que padecen esquizofrenia. Además, tampoco son específicos, esto es, se pueden observar en otros trastornos mentales, como la depresión o el trastorno bipolar. Esto ha provocado que se cuestione la naturaleza de la esquizofrenia como un trastorno unitario, y dificulta enormemente la investigación sobre factores y mecanismos explicativos de la enfermedad.

I. a. La búsqueda de alteraciones cognitivas en la esquizofrenia: **algo de historia.**

“me siento como fragmentada por dentro”

Aunque desde muy antiguo encontramos en la literatura descripciones de cuadros similares a lo que hoy denominamos esquizofrenia (la tradicional noción de “locura”), su consideración como entidad nosológica diferenciada de otros trastornos mentales es relativamente reciente. Las primeras conceptualizaciones de la esquizofrenia las encontramos en los trabajos de Kraepelin (1856-1926) y Eugen Bleuler (1857-1939). Kraepelin, en la 4ª edición de su Tratado de Psiquiatría, publicado en 1893, utiliza el término *dementia praecox* (demencia precoz), para agrupar cuadros conocidos en la época, como la hebefrenia, la catatonía, y la paranoia. Bajo este término Kraepelin intentaba englobar un grupo de trastornos que afectan a personas jóvenes y que se caracterizan por un marcado deterioro cognitivo ya desde

Introducción, justificación y objetivos

las primeras fases de la enfermedad, un tipo de demencia específica de los jóvenes. En sucesivas ediciones delimitó el cuadro, enfatizando el predominio clínico de trastornos del pensamiento, el curso continuo o por brotes y, sobre todo, la terminación en una forma de demencia. En principio Kraepelin mantenía que la esencia del trastorno era una alteración en la memoria, aunque en ediciones posteriores señalaba además el déficit de atención y de voluntad.

Pero el término “esquizofrenia” se debe a Bleuler, quien en 1911 tituló su trabajo fundamental *Demencia Precoz o el Grupo de Esquizofrenias*. Con esta denominación, este autor quería subrayar la manifestación fundamental del trastorno que, según él, es la fragmentación de la mente, la escisión o “desdoblamiento” entre las distintas funciones cognitivas. Esquizofrenia significa literalmente “mente fragmentada”, ya que proviene de la unión de *frenos* (mente) y *esquizos* (partida, desconectada). A pesar de hablar de “grupo de las esquizofrenias”, Bleuler defiende que todos los pacientes que desarrollan esquizofrenia, con sus manifestaciones sintomáticas diversas, sufren una misma alteración en sus procesos mentales. Bleuler consideraba que el factor primario en la enfermedad era un trastorno orgánico, que producía un “aflojamiento” (*loosening*) o “escisión” de las asociaciones (términos consonantes con la psicología asociacionista de la época):

Introducción, justificación y objetivos

“...de los miles de filamentos asociativos que guían nuestra mente, esta enfermedad parece interrumpir de manera bastante azarosa a veces filamentos únicos, a veces grupos enteros de filamentos, y a veces segmentos de los mismos”.

Bleuler sugiere que los síntomas podían dividirse en fundamentales (presentes en todos los pacientes y durante toda la evolución del trastorno) y accesorios. Los síntomas fundamentales de Bleuler son los que posteriormente se conocen como “4 A”: Asociaciones laxas del pensamiento, Afectividad aplanada, Ambivalencia y Autismo. Las ideas delirantes y las alucinaciones son, por consiguiente, síntomas accesorios o secundarios de la enfermedad. Para este autor, los síntomas fundamentales serían expresión de la lesión cerebral básica, y los accesorios serían debidos a la reacción de la personalidad ante la enfermedad.

Además, Bleuler desarrolló la subdivisión que estableció Kraepelin entre esquizofrenia hebefrénica, catatónica y paranoide, y añadió la subcategoría de esquizofrenia simple. Esta división es la que todavía hoy sigue en uso (CIE-10), aunque su fiabilidad y validez no están avaladas empíricamente (Ruiz-Vargas, 1983), lo que contribuye a la gran dificultad para explorar las características comunes y diferenciales de pacientes esquizofrénicos.

A nivel general, tanto Kraepelin como Bleuler coincidían en la idea de que el trastorno podía tener

Introducción, justificación y objetivos

diferentes manifestaciones de síntomas, pero se podía definir por una anormalidad en un proceso mental básico. Esta anormalidad consistía fundamentalmente en una dificultad para pensar de modo lógico y coherente. Para estos autores, la “esencia” del trastorno sería esta “fragmentación mental”, y el resto de manifestaciones sintomáticas serían accesorias. Pero Bleuler se opuso a la noción de Kraepelin de que todos los esquizofrénicos terminarían en demencia, y defendió que el deterioro cognitivo no era universal en la enfermedad.

Posteriormente, K. Schneider (1959) elaboró una lista de síntomas psicóticos particularmente característicos de la esquizofrenia, denominados síntomas de “primer rango”, frente a síntomas accesorios, de “segundo rango”. Los síntomas de “primer rango” son:

- Sonorización del pensamiento.
- Audición de voces en forma de diálogo.
- Audición de voces que comentan los propios actos.
- Vivencias de influencias corporales.
- Robo y otras influencias sobre el pensamiento.
- Divulgación del pensamiento.
- Percepciones delirantes.

Esta división fue recogida por la escuela psiquiátrica francesa y tuvo también una amplia aceptación entre los autores norteamericanos, lo que provocó que tuviese una influencia decisiva en las clasificaciones de trastornos

Introducción, justificación y objetivos

mentales posteriores. Debido a esta influencia, la definición de esquizofrenia durante las últimas décadas se ha basado fundamentalmente en la presencia de síntomas psicóticos o productivos (síntomas de primer rango de Schneider), que en la conceptualización de Bleuler serían accesorios.

Así, los síntomas de primer rango de Schneider han tenido una importancia trascendental en el desarrollo de los criterios operativos para el diagnóstico de esquizofrenia, así como en las primeras clasificaciones de los trastornos mentales admitidas internacionalmente. Hoy en día los criterios para el diagnóstico de la esquizofrenia más aceptados son los propuestos por la Organización Mundial de la Salud en la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), y por la *American Psychiatric Association* (DSM-IV-R). Ambas clasificaciones comparten la mayoría de los criterios clínicos, donde se observa un predominio de las ideas delirantes y alucinaciones, y se diferencian fundamentalmente en el criterio temporal necesario para el diagnóstico (1 mes para la CIE-10; 6 meses para el DSM-IV-R). Los criterios diagnósticos de la esquizofrenia en la CIE-10 y DSM-IV-R no incluyen los déficits cognitivos, a pesar de su alta prevalencia en la enfermedad.

Debido a esta influencia de Schneider en los sistemas de clasificación más extendidos, los síntomas cognitivos pasaron a considerarse como epifenómenos de

Introducción, justificación y objetivos

los síntomas positivos y negativos. Sólo recientemente se han vuelto a considerar los síntomas cognitivos manifestaciones fundamentales de la esquizofrenia, produciéndose un movimiento psicopatológico que se ha denominado “neokraepeliniano” o “neobleuleriano”. Este nuevo cambio de paradigma se debe a una serie de investigaciones que han puesto de manifiesto la relevancia de los factores cognitivos en la esquizofrenia en cuanto a:

- su aparición incluso antes del primer episodio psicótico y su alta prevalencia.
- su alto valor predictivo de la evolución global del trastorno.
- la búsqueda de sus causas (especialmente factores genéticos).
- la comprensión de los mecanismos subyacentes a los síntomas observables.

Por tanto, la concepción de la esquizofrenia como un trastorno definido por una alteración cognitiva básica que explica la diversidad de síntomas ha sido retomada por autores recientes. Por ejemplo, Andreasen (2000) retoma las ideas bleulerianas y define la esquizofrenia como una enfermedad caracterizada por múltiples síntomas diferentes, pero unificada por una anomalía en un proceso mental básico, que surge de alteraciones cerebrales. Esta autora propone específicamente que la alteración cerebral reside en la manera como están conectadas entre sí distintas regiones cerebrales (la corteza prefrontal, las

regiones límbicas, el tálamo y el cerebelo). En este sentido, los pensamientos fragmentados en la mente desconectada son producto de nodos mal conectados en regiones cerebrales concretas.

Por tanto, en los últimos años se está reconociendo el papel determinante del déficit cognitivo en la esquizofrenia, como característica definitoria de la enfermedad con implicaciones para el pronóstico y el tratamiento.

I. b. La búsqueda de alteraciones cognitivas en la esquizofrenia: **relevancia:**

“yo no tengo una ventana abierta al mundo, no puedo asomarme a la verdadera realidad”

Como hemos comentado en el apartado anterior, el creciente interés por las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia se debe a una serie de evidencias que apuntan a su papel cardinal en la comprensión y tratamiento de esta enfermedad. A continuación serán descritas con cierto detalle:

I. b. 1.- La prevalencia y curso de los déficits cognitivos en la esquizofrenia.

Hoy en día existe gran cantidad de evidencia acerca de la **existencia de alteraciones cognitivas** en la esquizofrenia. En los últimos 20 años, multitud de estudios han mostrado que los esquizofrénicos presentan un déficit cognitivo, con una gravedad variable en función

del área cognitiva estudiada. Heinrichs y Zakzanis (1998), en un meta-análisis de 204 estudios, encontraron que casi todas las áreas cognitivas están deterioradas en algún grado: las medidas de memoria episódica, fluidez verbal y atención controlada son las más severamente afectadas, mientras que las medidas de conocimiento semántico y habilidades perceptivas son las menos afectadas. Algunos estudios más recientes, utilizando baterías neuropsicológicas, han encontrado también que la ejecución de los pacientes es significativamente peor que la de personas sanas en la mayoría de las pruebas (Addington, Brookes y Addington, 2003; Townsend, Malla y Norman, 2001). Así, hoy en día existen datos suficientes acerca de la existencia de alteraciones cognitivas en la esquizofrenia. Estas alteraciones se observan en varias áreas cognitivas, por lo que una cuestión abierta es si existen mecanismos deficitarios independientes, o una única alteración que es responsable del patrón de déficits observado.

Otra cuestión importante es la proporción de pacientes que presentan alteraciones cognitivas: **la prevalencia de los déficits cognitivos en la esquizofrenia**. En un estudio (Wilk, Gold, Humber, Dickerson, Fenton y Buchanan, 2004), en el que fueron evaluados 500 pacientes con esquizofrenia con una batería neuropsicológica, un 50,6% obtenían puntuaciones de al menos 2 desviaciones típicas por debajo de la media, mientras que un 80% obtenían

puntuaciones de al menos 1 desviación típica por debajo de la media. Este dato concuerda con otros estudios que muestran que alrededor de un 20% de los pacientes esquizofrénicos obtienen puntuaciones “normales” en la mayoría de pruebas cognitivas, aunque aún este subgrupo mostraría déficits específicos en algunas áreas (Weickert, Goldberg, Gold, Bigelow, Egan y Weinberger, 2000). Es decir, incluso los pacientes cuyo rendimiento está dentro del rango “normal” en la mayoría de las tareas, suelen mostrar alteraciones sutiles, especialmente en funciones ejecutivas (Allen, Goldstein y Warnick, 2003). Por ello, el déficit cognitivo se puede considerar la característica más prevalente de la esquizofrenia.

Además de la alta prevalencia de los déficits cognitivos en la esquizofrenia, sorprende su gran estabilidad a lo largo de la enfermedad. Se ha observado que los déficits **se presentan desde el inicio de la enfermedad y permanecen relativamente estables** o pueden incluso mejorar. Estudios con pacientes con un primer episodio han mostrado un patrón de déficits y nivel de gravedad similar al de pacientes crónicos (Addington, Brookes y Addington, 2003; Addington, Saeedi y Addington, 2005). Igualmente, los estudios longitudinales han mostrado que los déficits de los pacientes permanecen bastante estables a través de los años (Gold, Arndt, Nopoulos, O’Leary y Andreasen, 1999; Rund, 1998). Estos datos sugieren que no existe una progresión del deterioro cognitivo, como creía Kraepelin, sino que las alteraciones

están presentes desde el inicio de la enfermedad. Más aún, estudios recientes han mostrado que las alteraciones cognitivas son evidentes incluso antes de la aparición de la enfermedad (Niendam, Bearden, Rosso, Sánchez, Hadley, Nuechterlein y Cannon, 2003). Esto ha provocado que se estén considerando últimamente las alteraciones cognitivas como marcadores de riesgo para la aparición de la enfermedad (Keefe, Perkins, Gu, Zipursky, Christensen y Lieberman, 2006)

Una última cuestión de interés es **la independencia entre las alteraciones cognitivas y muchas de las manifestaciones de síntomas de la esquizofrenia**. Como indica Gold (2004), varias líneas de evidencia sugieren que las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia y las manifestaciones de síntomas son relativamente independientes:

- La evolución de alteraciones cognitivas y síntomas en la esquizofrenia es diferente. Los síntomas observables (especialmente los síntomas positivos) fluctúan a lo largo del tiempo, dando lugar normalmente a períodos en los que los síntomas están muy floridos y períodos en los que se encuentran disminuidos o incluso ausentes; mientras que las alteraciones cognitivas presentan una mayor estabilidad a lo largo de la evolución de la enfermedad, como comentamos previamente.
- Las correlaciones transversales entre alteraciones cognitivas y síntomas son débiles, especialmente

síntomas positivos (Nieuwenstein, Aleman y de Haan, 2001; Voruganti, Heslegrave, y Awad, 1997).

- Alteraciones cognitivas similares a las descritas en pacientes se han observado en familiares de pacientes esquizofrénicos que no presentan la enfermedad, ni, por tanto, sus manifestaciones de síntomas (Bramon, McDonald, Croft, Landau, Filbey, Gruzelier, Sham, Frangou, y Murray, 2005; Sitskoorn, Aleman, Ebisch, Appels y Kahn, 2004).
- La medicación antipsicótica es mucho más eficaz en la reducción de los síntomas que en la disminución de las alteraciones cognitivas. Esta cuestión resulta de especial importancia y será retomada en un apartado posterior.

1. b. 2.- La relación entre alteraciones cognitivas y el funcionamiento global.

Sin duda, la principal razón que explica el interés creciente por la cognición en la esquizofrenia es el descubrimiento de la estrecha relación entre alteraciones cognitivas y distintas medidas de funcionamiento. Distintos estudios, tanto transversales como longitudinales, han puesto de manifiesto el impacto del déficit cognitivo en el funcionamiento cotidiano de los pacientes esquizofrénicos. Green (1996; Green, Kern, Braff y Mintz, 2000), en revisiones de estudios transversales, muestra que existen relaciones consistentes y significativas entre un abanico de áreas cognitivas (memoria episódica, memoria de trabajo, vigilancia y

Introducción, justificación y objetivos

funcionamiento ejecutivo) y una variedad de medidas de funcionamiento, que incluyen el funcionamiento comunitario (ocupacional y social), la habilidad para solucionar problemas interpersonales, y la adquisición de habilidades en un programa de rehabilitación psicosocial. Esto indica que los pacientes con un mayor déficit cognitivo tienen un funcionamiento social y ocupacional más pobre, y se benefician en menor medida de los programas de rehabilitación psicosocial.

Los estudios longitudinales también han mostrado esta asociación. Green, Kern y Heaton (2004) revisan 18 estudios longitudinales con un mínimo seguimiento de 6 meses. Los autores encuentran una asociación consistente entre cognición y funcionamiento comunitario (vida independiente, funcionamiento laboral, ocupacional y social). El funcionamiento cognitivo de un paciente en un momento dado está altamente relacionado con su funcionamiento en la comunidad meses o años más tarde. Estudios posteriores han llegado a similares conclusiones. Milev, Beng-Choon, Arndt, y Andreasen (2005) realizan un estudio longitudinal con pacientes con un primer episodio con un seguimiento medio de 7 años, y encuentran relaciones específicas entre variables cognitivas y medidas de funcionamiento: la memoria verbal, la velocidad de procesamiento y la atención estaban relacionadas con medidas de funcionamiento social, recreativo y laboral. Además, encuentran que los síntomas negativos se

relacionan tanto con el funcionamiento cognitivo como con el funcionamiento global a largo plazo.

Por tanto, los resultados sugieren que las alteraciones cognitivas pueden predecir el funcionamiento psicosocial global a largo plazo, así como la efectividad de los programas de rehabilitación (Prouteau, Verdoux, Briand, Lesage, Lalonde, Nicole, Reinharz y Stip, 2005). La asociación entre déficit cognitivo y funcionamiento es más elevada que la relación (dudosa o mínima) entre sintomatología positiva y funcionamiento (Bryson y Bell, 2003), aunque en algunos estudios es similar a la observada entre sintomatología negativa y funcionamiento en la comunidad (Kurtz, Moberg, Ragland, Gur, y Gur, 2005). Sin embargo, en general, los datos existentes nos permiten concluir que las alteraciones cognitivas de cada paciente con esquizofrenia son los mejores predictores de su funcionalidad y autonomía futura por encima de su sintomatología.

1. b. 3.- Las alteraciones cognitivas en la búsqueda de las causas de la esquizofrenia.

Hoy en día se acepta que la esquizofrenia se debe a una combinación de múltiples causas, ninguna necesaria ni suficiente. Es necesaria la interacción entre variables genéticas y ambientales para el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, la identificación de los genes implicados, y su mecanismo de interacción con el ambiente, está resultando de especial dificultad, a pesar de la gran cantidad de estudios con ese objetivo.

Introducción, justificación y objetivos

Quizás el factor más importante que ha dado lugar a la falta de resultados consistentes en esta área es la dificultad en la definición del fenotipo esquizofrénico (Andreasen, 2000). Fenotipo significa realización *visible* del genotipo en un determinado ambiente y, por tanto, el fenotipo de una enfermedad es su *manifestación* fundamental o esencial. La definición del fenotipo resulta especialmente difícil en la esquizofrenia debido a la diversidad de síntomas que los pacientes pueden experimentar, ninguno de los cuales es necesario ni suficiente para el diagnóstico del trastorno. Además, estudios recientes muestran que un porcentaje alto de la población general experimenta fenómenos psicóticos (alucinaciones o delirios), mientras que sólo una minoría desarrolla esquizofrenia (Johns, Cannon, Singleton, Murray, Farrell, Brugha, Bebbington, Jenkins y Meltzer, 2004; Johns y van Os, 2001; Rössler, Riecher-Rössler, Angst, Murria, Gamma, Eich, van Os y Gross, 2007). Si las experiencias psicóticas a un nivel subclínico son relativamente frecuentes en la población general, es evidente que no representan el fenotipo de la enfermedad.

Esto ha llevado a los investigadores a replantearse la utilización de fenotipos alternativos al del diagnóstico de esquizofrenia, y dentro de éstos, la alteración cognitiva en la esquizofrenia es sin duda el fenotipo más utilizado. El déficit cognitivo cumple los requisitos que debe cumplir un fenotipo:

- Está presente en los individuos que sufren la enfermedad.
- Está presente en los familiares no afectados en mayor medida que en la población general.
- Es estable a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Para algunos autores (Andreasen, 2000), la variedad de síntomas de la esquizofrenia no puede representar el “verdadero” fenotipo, sino que el fenotipo más adecuado sería el proceso que subyace a los diversos síntomas, la “vía final común” que define la enfermedad. Esta autora hace una analogía de la esquizofrenia con el cáncer, que también es una enfermedad que puede tener distintas presentaciones clínicas que se deben a una alteración en un proceso fundamental. El déficit cognitivo también ha sido denominado *endofenotipo*, por su carácter intermedio entre los aspectos más manifiestos de la enfermedad y el genotipo. Ya que el número de genes involucrados en un fenotipo está directamente relacionado con la complejidad del mismo, el uso de marcadores cognitivos como fenotipos podría ayudar a reducir la heterogeneidad tanto clínica como genética de la enfermedad.

I. b. 4.- Las alteraciones cognitivas como objetivos de tratamiento en la esquizofrenia.

Los avances en el conocimiento del déficit cognitivo en la esquizofrenia y de su valor pronóstico están provocando un cambio en el paradigma del tratamiento de esta enfermedad. En un primer momento el enfoque

Introducción, justificación y objetivos

terapéutico consistía en reducir la intensidad de los síntomas positivos. En los ochenta los esfuerzos se centraron en reducir la sintomatología negativa, y en la última década se están buscando herramientas terapéuticas capaces de mejorar la función cognitiva en los pacientes.

Este cambio de enfoque se debe al descubrimiento de la estrecha relación entre función cognitiva (y en menor medida síntomas negativos) y adaptación global a largo plazo (laboral, ocupacional y social). Los fármacos antipsicóticos han demostrado su eficacia principalmente en la disminución de la frecuencia y severidad de los síntomas positivos. Sin embargo, no hay datos que apoyen que la disminución de los síntomas positivos vaya acompañada de una reducción en la discapacidad funcional. Tampoco existe evidencia de que los antipsicóticos (especialmente los de primera generación) sean eficaces en la reducción de los déficits cognitivos, lo que apoya la independencia antes mencionada entre cognición y síntomas: los síntomas pueden mejorar dramáticamente mientras que el déficit cognitivo se mantiene estable (Heaton, Gladsjo, Palmer, Kuck, Marcotte y Jeste, 2001).

Estas consideraciones han producido un cambio importante en las estrategias terapéuticas en la esquizofrenia, de modo que se considera que los tratamientos deben ir dirigidos a reducir la discapacidad global, más que a la reducción de los síntomas (Gold,

Introducción, justificación y objetivos

2004; Sharma, 1999). Este cambio de enfoque se refleja en iniciativas como la denominada MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia), propuesta por el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos, que trata de encauzar y promover la investigación sobre los efectos cognitivos de los fármacos antipsicóticos. Algunos estudios han mostrado que los antipsicóticos de segunda generación pueden tener efectos positivos sobre la función cognitiva. Sin embargo, los efectos (en caso de existir) serían bastante modestos, y no conseguirían normalizar las funciones cognitivas alteradas (Harvey y Keefe, 2001).

Además de la investigación sobre los efectos cognitivos de nuevas aproximaciones farmacológicas, también hay un creciente desarrollo e investigación acerca de programas dirigidos a mejorar las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia mediante el entrenamiento. Los primeros estudios sobre la eficacia de este tipo de programas arrojaron resultados decepcionantes. En un meta-análisis de ensayos controlados de rehabilitación cognitiva (Pilling, Bebbington, Kuipers, Garety, Geddes, Martindale, Orbach y Morgan, 2002), no se observan efectos significativos de la rehabilitación cognitiva. Sin embargo, este meta-análisis incluyó sólo 5 estudios. Desde entonces, se han desarrollado algunos programas de rehabilitación cognitiva que han demostrado no sólo su eficacia, sino también la persistencia de los efectos a largo plazo y cierta generalización (Hogarty, Flesher, Ulrich,

Carter, Greenwald, Pogue-Geile, Kechavan, Cooley, DiBarry, Garrett, Parepally, y Zoretich, 2004; Wykes y Reeder, 2005; Wykes, Reeder, Williams, Corner, Rice, y Everitt, 2003).

I. c. La búsqueda de alteraciones cognitivas en la esquizofrenia: **la aproximación desde la Psicología Experimental.**

“Llevo un diario para poner un poco de orden en mi desorden mental”

En el apartado anterior hemos detallado algunos de los motivos que justifican la importancia del estudio de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia. En resumen, los más importantes serían:

- Su consideración como fenotipos, de modo que pueden resultar de gran ayuda en la investigación acerca de la etiología de la esquizofrenia.
- Su presencia desde el comienzo de la enfermedad, e incluso antes de que ésta se manifieste, hace que puedan considerarse como marcadores de riesgo. De este modo podrían ayudar en la identificación de individuos en riesgo de desarrollar esquizofrenia, y en el desarrollo de estrategias para la prevención de la enfermedad.

Introducción, justificación y objetivos

- Su importante relación con el funcionamiento global a largo plazo, lo que justifica el desarrollo de programas de intervención dirigidos a mejorar la función cognitiva.

Sin embargo, estas tres necesidades (la búsqueda de la etiología, de marcadores de riesgo y de programas de intervención eficaces) dependen de la *especificación* de las alteraciones cognitivas fundamentales en la esquizofrenia, y esta especificación resulta complicada por diversas razones.

La mayoría de los estudios sobre las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia ha utilizado baterías neuropsicológicas o pruebas que evalúan funciones cognitivas generales. Por ejemplo, entre las pruebas más utilizadas está el WAIS (que evalúa inteligencia), WCST (función ejecutiva), la Escala de Memoria de Wechsler, y la batería Halstean-Reitan (habilidades perceptivas y motoras). Estos estudios han tenido gran importancia para definir la prevalencia, el curso y el significado funcional de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia. Sin embargo, la mayoría de las pruebas neuropsicológicas presentan limitaciones como instrumentos de investigación. Normalmente, han sido diseñadas para identificar regiones cerebrales que no funcionan con normalidad, pero son pruebas complejas que rara vez permiten medir funciones cognitivas específicas.

Uno de los factores más importantes que influye en el rendimiento de pacientes esquizofrénicos en cualquier

Introducción, justificación y objetivos

prueba es la falta de motivación, que es un síntoma negativo de la enfermedad. Por tanto, estos pacientes tendrán más tendencia a abandonar la tarea o a no esforzarse al máximo, especialmente en pruebas de larga duración o que excedan su capacidad, como es el caso de la mayoría de las pruebas neuropsicológicas. Otro factor que ha demostrado su influencia en estas pruebas es el enlentecimiento general en el procesamiento que presentan estos pacientes (Brébion, Amador, Smith y Gorman, 1998; van Beilen, Pijnenborg, van Zomeren, van den Bosch, Withaar y Bouma, 2004).

Aparte de los problemas generales de motivación y de enlentecimiento, gran parte de las pruebas neuropsicológicas requieren el funcionamiento de varios procesos cognitivos, y el rendimiento deficitario en ellas se puede deber a la alteración de cualquiera de ellos. Por ejemplo, si obtenemos un déficit en una medida de rendimiento (por ejemplo, el porcentaje de recuerdo correcto en una prueba de memoria episódica), los procesos cognitivos alterados responsables de este déficit pueden ser varios (en este ejemplo, podría deberse a alteraciones en procesos atencionales, de codificación, de recuperación...).

Quizás por estos motivos (dependientes del instrumento de medida utilizado), la mayoría de los estudios ha observado en los pacientes esquizofrénicos grandes alteraciones en la mayoría de las funciones cognitivas, lo que se ha denominado un déficit

Introducción, justificación y objetivos

generalizado. Los estudios que han intentado explorar si existen déficits específicos han utilizado distintas pruebas en un mismo grupo de individuos, y el rendimiento diferencial en estas pruebas ha sido utilizado como evidencia de déficits específicos o déficit diferencial. Sin embargo, esta estrategia tiene importantes problemas metodológicos, como señalan en sus influyentes trabajos Chapman y Chapman (1973; 1978). El rendimiento diferencial de un grupo de pacientes frente a un grupo de controles sanos en distintas pruebas puede deberse a que las pruebas tengan diferente poder discriminativo. El poder discriminativo de una prueba es su sensibilidad a las diferencias entre los grupos. De este modo, si los pacientes tienen un déficit (en comparación con los individuos sanos) de igual magnitud en distintas funciones cognitivas, pero la prueba que mide una función tiene mayor poder discriminativo que la prueba que mide la otra, se encontrará un mayor déficit en el rendimiento en la prueba con mayor poder discriminativo.

Estos problemas han llevado a algunos autores en los últimos años a enfatizar la necesidad de utilizar medidas derivadas de la Psicología Cognitiva Experimental para conseguir una identificación más precisa de los procesos cognitivos elementales alterados en la esquizofrenia (Jonides y Nee, 2005; Joyce y Huddy, 2004; MacDonald y Carter, 2002). Los constructos y herramientas derivadas de la Psicología Experimental permiten descomponer el rendimiento global en una tarea

Introducción, justificación y objetivos

de modo que se puedan identificar los procesos cognitivos básicos implicados en ella. Además, es posible utilizar otras medidas aparte de la precisión alcanzada o el tiempo de respuesta. De igual modo, se pueden utilizar medidas derivadas de la Psicología Experimental para comprobar hipótesis concretas acerca de los procesos cognitivos alterados en la esquizofrenia. Dentro de esta aproximación, algunos autores han desarrollado modelos teóricos específicos acerca de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia (Calloway y Naghdi, 1982; Cohen y Servan-Schreiber, 1992).

Además, las tareas derivadas de la psicología experimental pueden ayudar a solucionar la dificultad para establecer si existe un déficit específico frente a un déficit generalizado. Aunque la utilización de tareas derivadas de la psicología cognitiva no evita necesariamente el problema de comparar pruebas con distinto poder discriminativo, es posible introducir modificaciones en las tareas para evitar este problema. Como señalan algunos autores (Knight y Silverstein (2001), desde una aproximación basada en procesos cognitivos (“aproximación orientada al proceso”), los investigadores disponen de más estrategias para abordar la cuestión del déficit diferencial. Por ejemplo, algunas habilidades cognitivas intactas conllevan una tendencia a cometer más errores en algunas ocasiones. Por tanto, se pueden utilizar tareas en las que la existencia de un

déficit específico llevaría a un mejor rendimiento frente a individuos sanos que no presenten ese déficit.

Por otra parte, la aproximación cognitiva experimental puede ayudar en el estudio de las anormalidades neurales en la esquizofrenia. Las técnicas de neuroimagen son de mayor utilidad cuando las tareas y las hipótesis utilizadas derivan de la psicología cognitiva (Joyce y Huddy, 2004).

Por tanto, la utilización de paradigmas de la psicología cognitiva experimental puede conducir a importantes avances en los tres campos que mencionábamos al principio de este apartado: el descubrimiento de las bases genéticas de la enfermedad, la identificación de marcadores cognitivos predictores de su desarrollo, y la búsqueda de tratamientos eficaces.

I. d. La búsqueda de alteraciones cognitivas en la esquizofrenia: principales líneas de investigación.

“intento expresionarme pero no puedo, debe ser algo que me pasa en la consciencia”

La cantidad de estudios dedicados a explorar la cognición en la esquizofrenia ha crecido dramáticamente en los últimos 20 años, partiendo de menos de 50 publicaciones anuales en 1900 hasta llegar a más de 600 en 2003 (Wykes y Reeder, 2005). Por lo tanto, cualquier intento de resumir los principales resultados obtenidos y modelos teóricos propuestos será necesariamente limitado

y parcial. En este apartado intentaremos resumir la investigación hasta el momento basándonos en dos criterios: su relación con el trabajo de investigación que presentamos y su abordaje desde una aproximación cognitiva experimental.

De acuerdo con estos dos criterios, hemos agrupado la investigación existente en tres grandes áreas: la memoria semántica, la monitorización de la fuente y la memoria de trabajo.

I. d. 1.- La memoria semántica.

La memoria semántica es el almacén de memoria a largo plazo donde se almacena el conocimiento general acerca del mundo, de forma descontextualizada, es decir, el conocimiento no vinculado al momento o lugar en el que lo adquirimos. Existen bastantes estudios que han vinculado alteraciones en memoria semántica con un síntoma característico de la esquizofrenia, la desorganización del pensamiento. La desorganización del pensamiento, o trastorno formal del pensamiento (“formal thought disorder”, FTD), se caracteriza por alteraciones en la estructura, organización y coherencia del pensamiento, y se refleja en una escasa inteligibilidad y una desorganización del lenguaje. Cuando los pacientes presentan este síntoma, su discurso pierde el objetivo global, las palabras se insertan en él por similitud semántica o fonológica produciendo la llamada “ensalada de palabras”, circunloquios e incoherencias.

Introducción, justificación y objetivos

Las investigaciones han utilizado gran diversidad de tareas para explorar posibles mecanismos cognitivos alterados dentro del sistema de memoria semántica. Unas de las tareas más utilizadas han sido las tareas de priming semántico. Las tareas de priming semántico pueden presentar ligeras variaciones, pero la lógica es común (Schvaneveldt, Meyer, y Becker, 1976). Se presenta un estímulo (“prime”), y después otro estímulo (“objetivo”) al que el participante debe responder. Cuando el estímulo prime está relacionado semánticamente con el estímulo objetivo, la respuesta al estímulo objetivo es más rápida y/o más precisa (por ejemplo, la respuesta al estímulo objetivo *enfermera* después de la presentación del prime *doctor*), en comparación con una condición control en la que prime y objetivo no están relacionados (por ejemplo, *patata-enfermera*). Este efecto de facilitación ocurre porque la activación de la representación del prime en memoria semántica se extiende a representaciones relacionadas, de forma que el estímulo objetivo es pre-activado antes de su presentación. De este modo, un mayor efecto reflejaría una mayor activación del estímulo objetivo por el prime.

En uno de los primeros estudios que utilizó una tarea de priming semántico con esquizofrénicos (Manschreck, Maher, Milavetw, Ames, Weisstern, y Schneyer, 1988), se encontró un aumento del efecto en pacientes en comparación con el grupo control, especialmente en aquellos que mostraban desorganización

del pensamiento. Los autores de este estudio sugirieron que asociaciones semánticas hiperactivadas, o desinhibidas, estaban a la base de la desorganización del pensamiento, de modo que durante el discurso se produce la intrusión de palabras semánticamente asociadas a aquellas previamente emitidas. Esta intrusión de palabras relacionadas semánticamente, pero irrelevantes para el objetivo del discurso, produciría las respuestas tangenciales, la ensalada de palabras o la incoherencia características del FTD.

Desde entonces, varias líneas de investigación han relacionado alteraciones en memoria semántica con el trastorno formal del pensamiento (Aloia, Gourovitch, Missar, Pickar, Weinberber, y Goldberg, 1998; Barrera, McKenna, y Berrios, 2005; Goldberg, Aloia, Gourovitch, Missar, Pickar, y Weinberger, 1998; Kerns y Berenbaum, 2002; Stirling, Hellewell, Blakey, y Deakin, 2006), aunque no todos coinciden en la consideración de la hiperactivación-desinhibición en la red semántica como el mecanismo alterado.

Algunos estudios posteriores que han utilizado tareas de priming semántico han replicado los resultados de Manschreck y col. (1988): han encontrado un mayor efecto priming, especialmente cuando se utilizan intervalos entre el prime y el objetivo (Stimulus Onset Asynchrony, SOA) reducidos (inferiores a 300 ms) (Babin, Wassef, y Sereno, 2007; Gouzoulis-Mayfrank, Voss,

Mörth, Thelen, Spitzer y Meincke, 2003; Rossell y David, 2006).

Spitzer, Braun, Hermle y Maier (1993) utilizan una tarea en la que la relación entre el prime y el objetivo podía ser directa (*priming directo*, por ejemplo *huevo-gallina*) o indirecta (*priming indirecto*, por ejemplo, *gato-queso*, que están relacionados a través del concepto *ratón*). Observaron que sólo los pacientes con FTD mostraban un efecto de priming semántico *indirecto* con SOA de 200 ms., frente a controles sanos y pacientes que no presentaban FTD. Estos datos son también interpretados por los autores como reflejo de una mayor activación, o una menor inhibición, entre representaciones en memoria semántica. De este modo, el aumento en la activación que se extiende entre las representaciones en memoria haría que asociaciones más alejadas (además de las más cercanas) fuesen activadas.

El descubrimiento de un efecto de priming indirecto con un SOA reducido en pacientes con FTD ha sido replicado posteriormente (Moritz, Woodward, Küppers, Lausen, y Schickel, 2002). Kerns y Berenbaum (2002), en un meta-análisis de estudios acerca de las alteraciones cognitivas asociadas con el FTD, concluyen que en general los resultados concuerdan con la hipótesis de que en los pacientes con FTD se produce un incremento en la distancia a la que se extiende la activación en memoria, más que un incremento en la cantidad de activación. Este incremento daría lugar al priming indirecto observado en

los estudios, y también a las intrusiones de asociaciones irrelevantes en el discurso características del FTD.

Sin embargo, no todos los estudios han encontrado un mayor efecto de priming en pacientes con FTD. Algunos estudios han revelado resultados contrarios: un efecto priming normal o incluso reducido en pacientes con FTD (Aloia y cols., 1998; Barch, Cohen, Servan-Schreiber, Steingard, Steinhauer y Kammen, 1996). Además, aunque existe evidencia consistente a favor de alteraciones semánticas relacionadas con el FTD, el mecanismo específico alterado está aún sujeto a controversia. Dentro de la memoria semántica podemos diferenciar entre la representación de información semántica (conceptos y relaciones entre ellos) y los procesos que actúan sobre estas representaciones (activación o inhibición de las representaciones conceptuales). De este modo, frente a la hipótesis mencionada de una hiperactivación entre representaciones semánticas, algunos autores proponen que la alteración reside no en los procesos de activación-inhibición, sino en la representación en sí, especialmente en el modo en el que esta representación está organizada en memoria (Matsui, Yuuki, Kato y Karachi, 2006; Rossell y David, 2006).

Un problema importante para diferenciar entre ambas hipótesis es que la mayoría de los paradigmas experimentales requiere tanto una representación semántica intacta como procesos intactos de activación-inhibición entre estas representaciones. Un ejemplo es la

tarea de fluidez semántica. En esta tarea, los participantes deben decir todas las palabras que se les ocurran relacionadas con una categoría, durante un minuto. En las tareas de fluidez fonológica, deben decir palabras que comiencen por una letra determinada. Un hallazgo repetido es que los pacientes esquizofrénicos muestran un déficit mayor en las tareas de fluidez semántica frente a las de fluidez fonológica (Phillips, James, Crow y Collinson, 2004; Rossell, Rabe-Hesketh, Shapleske y David, 1999). Este dato se ha interpretado como evidencia de que los pacientes presentan alteraciones en la memoria semántica (si el rendimiento deficitario se debiese a problemas en los procesos ejecutivos, debería darse por igual en las dos tareas de fluidez). Sin embargo, es difícil interpretar en qué consiste específicamente la alteración semántica. Es posible que los pacientes presenten un mayor grado de desorganización en su representación semántica, y esto provoque que la recuperación de conceptos relacionados semánticamente sea más difícil; o puede que su organización semántica de los conceptos no se encuentre alterada, pero sí los procesos responsables de la activación desde un concepto a aquellos relacionados con él semánticamente.

También son numerosos los estudios que utilizan datos electrofisiológicos para explorar las alteraciones semánticas en la esquizofrenia. La mayoría ha utilizado el componente N400 de potenciales cerebrales evocados (*event-related potentials*, ERPs). El N400 consiste en una

Introducción, justificación y objetivos

negatividad que ocurre entre 200 y 500 ms después de la aparición de cualquier estímulo que pueda tener un significado. Este componente se ha estudiado extensivamente con las tareas de priming semántico, ya que se ha mostrado que la amplitud del N400 evocado por el estímulo objetivo se reduce cuando el prime está relacionado con él. Es decir, la amplitud del N400 es menor cuanto mayor es la relación entre el estímulo prime y el objetivo. Por tanto, el N400 se ha usado como una medida del grado en el cual los conceptos se activan unos a otros en la memoria semántica, con una menor amplitud correspondiendo a una mayor activación (Kutas y Federmeier, 2000).

Algunos estudios han encontrado una amplitud reducida de N400 en pacientes esquizofrénicos (Mathalon, Faustman, y Ford, 2002; Spitzer, 1997). Estos datos han sido interpretados como evidencia a favor de una mayor activación entre conceptos en memoria semántica. Sin embargo, el N400 se ve modulado tanto por factores que afectan a la facilidad de acceso (lo que se relaciona con los procesos de activación) como por la organización de los conceptos en memoria semántica (Kutas y Federmeier, 2000), por lo que no es un buen índice para diferenciar entre alteraciones en la representación semántica en sí o en los procesos de activación-inhibición sobre estas representaciones (Kiang, Kutas, Light, y Braff, 2007).

En conjunto, hay datos suficientes que respaldan la existencia de una alteración en memoria semántica en

pacientes esquizofrénicos, posiblemente ligada al trastorno formal del pensamiento o desorganización conceptual presente en algunos pacientes. Sin embargo, no existe consenso acerca de la naturaleza de esta alteración semántica: si reside en los procesos de activación-inhibición entre representaciones conceptuales, o en la organización de estas representaciones.

I. d. 2.- La monitorización de la fuente.

La monitorización de la fuente se refiere a los procesos cognitivos implicados en establecer un juicio sobre el origen de la información recordada (Johnson, Hashtroudi, y Lindsay, 1993). Desde hace más de 10 años se está explorando la relación entre las alucinaciones y alteraciones en la monitorización de la fuente. Bentall (1990) propuso que las alucinaciones se deben a un sesgo consistente en atribuir erróneamente las percepciones internas a una fuente externa, de modo que un pensamiento o idea se percibe como proveniente de una fuente externa (se percibe como una voz ajena al individuo). Los estudios de monitorización de la fuente en la esquizofrenia han examinado la habilidad de pacientes para diferenciar entre el recuerdo de fuentes internas y externas (por ejemplo, un estímulo visto frente a uno imaginado), o diferentes fuentes externas (por ejemplo, un estímulo oído frente a uno leído).

Se ha encontrado repetidamente un rendimiento alterado de los pacientes esquizofrénicos en tareas de monitorización de la fuente. Por ejemplo, Vinogradov,

Introducción, justificación y objetivos

Willis-Shore, Poole, Marten, Ober y Shenaut (1997), piden a pacientes esquizofrénicos y controles sanos que lean palabras (fuente externa) o generen palabras a partir de una frase. Después tenían que discriminar entre palabras leídas, generadas o nuevas. Los datos mostraron que los pacientes cometían más errores, y que los errores se debían a una tendencia a atribuir un origen externo a los recuerdos de origen interno (juzgaban palabras generadas por ellos mismos como leídas). Este sesgo no estaba relacionado con la sintomatología presentada por cada paciente.

Sin embargo, estudios posteriores han relacionado este sesgo con la presencia de alucinaciones. López-Frutos y Ruiz-Vargas (1999), utilizando una tarea similar, encontraron que todos los pacientes tenían dificultad para discriminar entre dos fuentes externas (palabras leídas frente a palabras oídas). Sin embargo, sólo los pacientes con alucinaciones mostraban un déficit para diferenciar entre fuentes externas e internas. Este déficit era similar al encontrado por Vinogradov y col., (1997): una tendencia a atribuir un origen externo a los recuerdos de origen interno.

Datos similares han sido observados en estudios posteriores (Brébion, Amador, David, Malaspina, Sharif y Gorman, 2000; Brunelin, Combris, Poulet, Kallel, D'Amato, Dalery, y Saoud, 2006), y han llevado a proponer que esta tendencia a atribuir recuerdos de origen interno a fuentes externas podría ser la base de las alucinaciones.

Introducción, justificación y objetivos

Ahora bien, un juicio correcto sobre el origen de un recuerdo requiere el funcionamiento intacto de un número de procesos cognitivos. La existencia de un sesgo en pacientes implica que existe una alteración en alguno de estos procesos, pero no nos indica en qué consiste ésta. De acuerdo con Johnson (Johnson, Hashtroudi, y Lindsay, 1993), la monitorización de la fuente depende tanto de las características de los trazos de memoria como de procesos de juicio. La memoria de un evento interno (un suceso imaginado, por ejemplo), se diferencia de la de un evento externo (un suceso percibido), en una serie de atributos: sus características contextuales, sensoriales, semánticas, e información sobre operaciones cognitivas. Las huellas de memoria de eventos externos presentan más detalles sensoriales y las de eventos internos más información sobre los procesos cognitivos que dieron lugar al evento (por ejemplo, procesos implicados en la imaginación de un suceso futuro). De este modo, una posibilidad es que los trazos de memoria de eventos internos y externos de los pacientes no estén tan diferenciados, y esto podría a su vez deberse a distintos factores: problemas en la codificación, en el almacenamiento, o en la recuperación de estas memorias. Igualmente, es posible que sus memorias de eventos internos y externos presenten características diferenciales similares a las de individuos sanos, y la deficiencia observada en las tareas se deba a sesgos en los procesos de juicio.

Introducción, justificación y objetivos

Algunos autores (Waters, F. A. V., Mayberry, M. T., Badcock, J. C., y Michie. P. T., 2004) han propuesto que las alteraciones en los procesos de monitorización de la fuente en la esquizofrenia se deben a un déficit más general en integrar información en memoria. Desde esta perspectiva, los pacientes esquizofrénicos presentan un déficit en unir distintos tipos de información contextual (información de fuente, temporal, espacial) para formar una representación integrada en memoria. Para comprobar esta hipótesis, presentan a pacientes con esquizofrenia y a controles sanos pares de objetos y les piden que observen cómo el experimentador agrupa los pares, o que ellos mismos los agrupen por pares, en dos sesiones diferentes. Posteriormente, les piden juicios de reconocimiento sobre los pares, juicios de monitorización de la fuente (si el experimentador o ellos los han agrupado) y sobre el momento temporal de recuerdo (primera o segunda sesión). Los datos muestran que los pacientes tienen un rendimiento deficitario tanto en el reconocimiento de los pares, como en la discriminación del momento y de la fuente de los recuerdos. Sin embargo, no observan un sesgo específico en la respuesta de los pacientes. Por tanto, concluyen que la dificultad en integrar distintos tipos de información contextual en memoria es una alteración fundamental en la esquizofrenia, que explica los problemas observados en la monitorización de la fuente.

Introducción, justificación y objetivos

Sin embargo, estos autores no dividen a los pacientes en función de su sintomatología, por lo que no es posible establecer si existe un déficit específico para integrar información en memoria relacionado con las alucinaciones.

Otros resultados apuntan a que esta tendencia a atribuir un origen externo a recuerdos de origen interno se puede deber a una alteración en los procesos de juicio. Así, Allen, Johns, Fu, Broome, Vythelingum, y McGuire (2004), utilizan una tarea en la que los participantes tenían que escuchar grabaciones de palabras emitidas por ellos mismos o por otra persona. Los pacientes esquizofrénicos con alucinaciones mostraban una tendencia a clasificar erróneamente sus propias grabaciones como provenientes de otra persona. Esta tarea no requiere procesos de memoria, ni por tanto juicios sobre el origen de *recuerdos*, por lo que los resultados obtenidos sugieren un sesgo en los procesos de razonamiento o juicio: una tendencia a externalizar, independientemente del tipo de información de que se trate.

Por tanto, es posible que las anomalías observadas en el rendimiento en tareas de monitorización de la fuente en pacientes esquizofrénicos no se deban a procesos relacionados con la memoria, sino más bien con sesgos en el razonamiento, que podrían deberse a distintos factores. Por ejemplo, se ha propuesto que las alucinaciones auditivas están muy influidas por las creencias

metacognitivas de los individuos acerca de sus propios pensamientos (Morrison y Baker, 2000). Estas creencias metacognitivas podrían ser parcialmente responsables de sesgos en los procesos de juicio que a su vez podrían explicar el rendimiento en las tareas de monitorización de la fuente observado en algunos pacientes esquizofrénicos.

1. d. 3.- La memoria de trabajo.

La memoria de trabajo (MT) se ha definido como el sistema de memoria encargado del almacenamiento temporal y manipulación de la información necesarios para llevar a cabo tareas complejas como la comprensión del lenguaje, el aprendizaje y el razonamiento (Baddeley, 1986). Según el modelo de Baddeley, la MT se compone de un sistema supervisor, el ejecutivo central, y dos sistemas de almacenamiento temporal de la información, el lazo fonológico, que se encarga de la información verbal, y la agenda visoespacial, de la información visual y espacial. El ejecutivo central se puede considerar análogo al sistema supervisor atencional, propuesto por Norman y Shallice (1980); y se encargaría de varias funciones *ejecutivas*, como la coordinación de los dos subsistemas de memoria, la activación de representaciones de la memoria a largo plazo, y los procesos de control y cambio flexible del foco atencional. A nivel cerebral se ha relacionado con el funcionamiento de los lóbulos frontales.

La memoria de trabajo se ha estudiado extensivamente en la esquizofrenia, y se ha encontrado de forma consistente un deterioro de los pacientes en tareas

que requieren su implicación, hasta tal punto que la alteración en MT se ha llegado a considerar por algunos autores como el déficit fundamental que contribuye a las múltiples características del trastorno (Goldman-Rakic, 1994; Silver, Feldman, Bilker y Gur, 2003).

Los primeros estudios sobre MT en la esquizofrenia utilizaron tareas complejas que implicaban varios procesos ejecutivos, como el Wisconsin Card Sorting Test (WCST), (Fey, 1951), o STROOP (Wapner, y Krus, 1960). Sin embargo, estudios recientes han avanzado hacia una mayor especificación de los procesos alterados dentro de la MT en la esquizofrenia.

Varios estudios han utilizado tareas de respuesta demorada, que implican almacenamiento en MT. En ellas aparece un estímulo brevemente (200 a 500 ms), y después de una demora (de 7 a 10 segundos), durante la cual se puede presentar una tarea distractora, el participante debe recordar el estímulo presentado. Se ha encontrado que los pacientes esquizofrénicos presentan un rendimiento deficitario tanto en tareas de respuesta demorada verbal (Wexler, Stevens, Bowers, Sernyak, y Goldman-Rakic, 1998), como visual (Gooding y Tallent, 2004) y espacial (Park, Püschel, Sauter, Rentsch, y Hell, 1999)

Algunos estudios han encontrado que este déficit se incrementa cuando la tarea requiere no sólo almacenamiento, sino también manipulación de la información. Por ejemplo, Kim, Glah, Nuechterlein, y

Introducción, justificación y objetivos

Cannon (2004), utilizan un conjunto de tareas de respuesta demorada espacial y verbal, algunas de las cuales requerían solamente mantener la información en memoria hasta que se pida la respuesta, y otras mantener la información y manipularla simultáneamente (por ejemplo, rotar una imagen mentalmente 90 grados). Igualmente, las tareas variaban en el número de elementos presentados. Estos autores encuentran que los pacientes obtienen un rendimiento inferior a los controles sanos en todas las tareas; sin embargo, el deterioro en el rendimiento es significativamente mayor cuando las tareas requerían mantenimiento y manipulación de la información. El déficit es similar en tareas espaciales y verbales, y no varía en función del número de elementos presentados. Sin embargo, algunos estudios han encontrado, a diferencia de Kim y col. (2004), que el déficit de los pacientes esquizofrénicos en tareas de MT es independiente de los requerimientos de procesamiento de la tarea (Conklin, Curtis, Calkins e Iacono, 2005); existe una mayor consistencia en la observación de que el déficit en MT es independiente del dominio (verbal, visual o espacial).

La MT también se ha estudiado con técnicas de neuroimagen. Así, se ha examinado la actividad cerebral mientras los pacientes realizan tareas que requieren MT. En la mayoría de estos estudios, se ha encontrado una menor activación cerebral en zonas prefrontales en pacientes esquizofrénicos durante la realización de estas

tareas, y esta menor activación está asociada a un bajo rendimiento, en comparación con participantes sanos. Por ejemplo, Perlstein, Carter, Noll y Cohen (2001; Perlstein, Dixit, Carter, Noll y Cohen, 2003), utilizan dos tipos de tareas, una que implica almacenamiento temporal en MT (tarea de N-back), variando la cantidad de información presentada, y una que implica la inhibición de respuestas predominantes (una versión de la tarea AX-CPT). Encuentran que los pacientes mostraban una menor activación que los controles en una región prefrontal dorsolateral derecha durante la tarea de almacenamiento con alta carga de memoria, y también menor activación en la misma zona en la tarea de inhibición, sólo en los momentos en los que se requería la inhibición de respuestas predominantes. Esta menor activación correlacionaba con un menor rendimiento en estas condiciones. Debido a que las diferencias entre pacientes y controles aparecieron en la misma zona cerebral en ambas tareas, los autores sugieren que tanto el almacenamiento en MT como los procesos ejecutivos inhibitorios dependen de un único mecanismo de control cognitivo mediado por la corteza prefrontal dorsolateral.

En cuanto al estudio de los procesos *ejecutivos* de la MT en la esquizofrenia, se han utilizado gran variedad de tareas muy diferentes entre sí. Por ejemplo, hay estudios que utilizan la tarea de Amplitud de dígitos hacia atrás (Twamley, Palmer, Jeste, Taylor y Heaton, 2006), mientras que muchos utilizan el WCST (Perry, Heaton, Potterat,

Introducción, justificación y objetivos

Roebuck, Minassian y Braff, 2001). Las demandas de estas tareas son tan diferentes que sorprende que se usen ambas como medida general de procesos ejecutivos, sin mayor especificación en la mayoría de los casos. Además, la validez de constructo de muchas tareas comúnmente utilizadas como medidas de funcionamiento ejecutivo es, como veremos más abajo, bastante cuestionable ya que no está claro qué procesos cognitivos están implicados en su ejecución. La heterogeneidad de tareas supone un problema importante a la hora de comparar distintos estudios o alcanzar conclusiones comunes. Este problema se ve agravado por una dificultad aún mayor: la ausencia de una delimitación clara de las funciones ejecutivas y de su naturaleza unitaria o no. La evidencia hasta el momento sugiere que se pueden considerar algunas funciones ejecutivas (como el cambio mental, la actualización de contenidos en memoria y la inhibición) como procesos *diferentes pero no totalmente independientes* (Miyake, Friedman, Emerson, Witzki, y Howerter, 2000).

Si revisamos el estudio de funciones ejecutivas en la esquizofrenia, el WCST es una de las tareas más utilizadas, como hemos comentado. En esta tarea se presentan cartas con elementos que varían en color, forma y número, y se pide a los participantes que las clasifiquen de acuerdo con algún criterio. El criterio no se comunica a los participantes (puede ser la forma, el número o el color), así que éstos deben ir probando, guiándose tan sólo por el

feedback que el experimentador les va proporcionando. Además, en medio de la sesión el experimentador cambia sin avisar el criterio de clasificación, y los participantes deben descubrir y utilizar una nueva regla de clasificación. Pues bien, en la esquizofrenia se ha encontrado de forma consistente un deterioro en el rendimiento en esta tarea. El rendimiento en el WCST, especialmente la frecuencia de errores *perseverativos*, se ha interpretado como reflejo de alteraciones en funciones inhibitorias y de cambio de *set* mental. Sin embargo, se ha demostrado que no sólo estas funciones están implicadas en la tarea (Hartman, Steketee, Silva, Lanning y Andersson, 2003; Li, 2004). La tarea WCST es una tarea muy compleja y el éxito en ella depende del funcionamiento intacto de múltiples dominios cognitivos, por lo que el rendimiento pobre en ella puede deberse a distintas alteraciones.

Existe algo más de acuerdo en los procesos ejecutivos implicados en la tarea STROOP. Esta tarea requiere decir el color de una palabra que denota otro color diferente, por lo que su ejecución requiere inhibir una respuesta muy automatizada (leer la palabra) en favor de otra menos prevalente (decir el color en el que está escrita). Se ha encontrado un mayor efecto STROOP en pacientes con esquizofrenia, dato que se ha interpretado generalmente como una mayor dificultad para inhibir respuestas predominantes (Hugué, Picó, Soriano, Castellví, Júlvez, Roig y Salamero, 2001).

Introducción, justificación y objetivos

En línea con estos datos, el control inhibitorio se ha propuesto como uno de los procesos ejecutivos alterado en la esquizofrenia. Los procesos de control inhibitorio, como por ejemplo ignorar los estímulos irrelevantes en una situación, o suprimir conductas predominantes no adecuadas a un objetivo determinado, son fundamentales para el funcionamiento cotidiano. Una alteración en estos procesos podría estar a la base de muchas de las manifestaciones sintomáticas características del trastorno. Por ejemplo, la dificultad para centrarse en estímulos relevantes e ignorar los irrelevantes podría explicar la distraibilidad, tangencialidad y pérdida del objetivo observables en el lenguaje de algunos pacientes esquizofrénicos.

No existe acuerdo actualmente sobre si existe un único proceso de control inhibitorio (Dempster, 1992), o si existen procesos inhibitorios diferentes e independientes (Friedman y Miyake, 2004; Nigg, 2000). Por tanto, es posible que los pacientes esquizofrénicos muestren una alteración general en el control inhibitorio, o alteraciones en algunos procesos de tipo inhibitorio pero no en otros. Los procesos inhibitorios más estudiados en la esquizofrenia han sido los relacionados con la *atención selectiva*: la habilidad de centrarse en los estímulos relevantes e ignorar estímulos irrelevantes; y la capacidad de supresión de respuestas predominantes, relacionada tradicionalmente con las funciones del *ejecutivo central*, como mencionamos con anterioridad.

I. e. La búsqueda de alteraciones cognitivas en la esquizofrenia: **alteraciones en procesos inhibitorios.**

Diversos autores han propuesto que alteraciones en procesos inhibitorios podrían estar a la base de las anomalías perceptivas, de lenguaje o conductuales características de la esquizofrenia. Frith (1979) fue el primer autor en proponer que alteraciones inhibitorias podrían subyacer a muchos de los síntomas observados en la esquizofrenia. Para este autor, la esquizofrenia se debe fundamentalmente a un defecto en el *filtro que controla y limita los contenidos conscientes*, de modo que los mecanismos inhibitorios necesarios para limitar la cantidad de información que accede a conciencia son deficientes. Esta aproximación se basa en los modelos atencionales que consideran la atención como un filtro que regula la información que accede al procesamiento consciente, y asume que los procesos de atención selectiva implican una inhibición activa de información irrelevante.

Este tipo de inhibición se ha estudiado extensivamente en la esquizofrenia utilizando el paradigma de priming negativo. El efecto de priming negativo consiste en un incremento en el tiempo de reacción cuando los individuos tienen que nombrar un estímulo que ha sido ignorado previamente como distractor (Tipper, 1985), y se ha atribuido a la inhibición de información que ha sido recientemente considerada irrelevante. Los pacientes con esquizofrenia muestran una

reducción o eliminación de este efecto, especialmente aquellos que presentan sintomatología positiva (Park, Püschel, Sauter, Rentsch, y Hell, 2002; Peters, Pickering, Kent, Glasper, Irani, David, Day y Hemsley, 2000). Estos datos sugieren que los procesos inhibitorios implicados en la selección atencional funcionan de forma deficiente en la esquizofrenia.

Otro tipo de procesos inhibitorios son los relacionados con la supresión de respuestas predominantes o automáticas, que nos permite un comportamiento flexible y adaptado al contexto. Este tipo de procesos se ha estudiado ampliamente con la tarea STROOP, que mencionamos previamente, o con las tareas GO-noGO, en las que se pide dar una respuesta ante estímulos muy frecuentes, y *no* dar esta respuesta ante estímulos de muy baja frecuencia. Weisbrod, Kiefer, Marzinzik y Spitzer (2000), utilizando una tarea GO-noGO, mostraron que los pacientes esquizofrénicos tenían un déficit en las condiciones de una tarea en las que tenían que evitar dar una respuesta, y este déficit era independiente del nivel de dificultad de la tarea. Además, había diferencias entre pacientes esquizofrénicos y controles sanos en su patrón de activación cerebral (medido por ERPs) solamente en estas condiciones que requerían inhibir una respuesta. Los pacientes esquizofrénicos también muestran un déficit en tareas antisacádicas, que requieren igualmente mecanismos de control inhibitorio de respuestas predominantes (Donohoe,

Introducción, justificación y objetivos

Reilly, Clarke, Meredith, Green, Morris, Gill, Corvin, Garavan, y Robertson, 2006). Por tanto, existe evidencia consistente a favor de una alteración en los mecanismos de supresión de respuesta en la esquizofrenia.

Además de los procesos inhibitorios que actúan sobre estímulos irrelevantes o respuestas no adecuadas al objetivo general de la acción, es importante considerar los procesos inhibitorios que actúan sobre representaciones mentales, como la supresión de pensamientos no deseados, de significados inapropiados de palabras ambiguas, o de información almacenada en memoria que ya no resulta de utilidad. Algunos autores (Friedman y Miyake, 2004) han propuesto que los procesos inhibitorios se pueden diferenciar conceptualmente por su actuación en diferentes etapas del procesamiento de la información. Así, los procesos inhibitorios relacionados con la selección atencional actuarían en una etapa temprana, permitiendo que la información irrelevante sea ignorada y no acceda al procesamiento consciente. En una etapa intermedia, una vez que la información ha entrado en MT, los procesos inhibitorios pueden actuar sobre *representaciones en memoria* que ya no son relevantes. Este tipo de procesos inhibitorios permiten reducir la interferencia proactiva, es decir, la interferencia que causa la información almacenada en memoria previamente sobre el aprendizaje de nueva información. Finalmente, los procesos inhibitorios relacionados con la supresión de respuestas inapropiadas actuarían en una última etapa de

Introducción, justificación y objetivos

procesamiento encargada de la selección y emisión de respuesta.

Frente a la cantidad de estudios centrados en la inhibición de estímulos externos y de respuestas, sorprende la escasez de estudios que han investigado los procesos inhibitorios sobre representaciones en memoria en la esquizofrenia. Sin embargo, la inhibición de representaciones mentales no relevantes es fundamental dentro del funcionamiento cognitivo. Alteraciones inhibitorias en memoria podrían explicar algunas de las manifestaciones de la enfermedad. Por ejemplo, la intrusión de asociaciones irrelevantes en el discurso que caracteriza el FTD puede deberse a problemas en la inhibición de representaciones conceptuales en memoria semántica, de modo que conceptos relacionados con los ya emitidos, pero no relevantes respecto al objetivo general del discurso, son activados e irrumpen en éste (por ejemplo, “las cortinas verdes árboles en la primavera...”; “verde” activa “árbol”, y éste, al no ser inhibido, irrumpe en el discurso y se pierde el objetivo global del acto comunicativo). Igualmente, las alucinaciones se han relacionado con la intrusión en conciencia de pensamientos no deseados o no reconocidos como propios (Morrison, 2001).

En el caso de la memoria semántica, aunque se ha sugerido que el trastorno formal del pensamiento podría deberse a un aumento de los procesos de activación o a una disminución de los procesos de inhibición en la red

semántica, la mayoría de los estudios no diferencia entre ambas hipótesis. Esto se debe a que resulta complicado encontrar una tarea que permita diferenciar si los efectos encontrados (por ejemplo, un aumento del priming semántico) se deben a una hiper-activación o a un déficit de inhibición. En un estudio reciente (Lecardeur, Giffard, Laisney, Brazo, Delamillieure, Eustache, y Dollfus, 2007) que intenta diferenciar entre ambas alternativas, encuentran que el aumento del priming semántico en pacientes no se debe a una mayor facilitación en el procesamiento de pares de conceptos relacionados semánticamente, sino a una dificultad en el procesamiento de pares no relacionados semánticamente, lo que es interpretado por los autores como un problema para inhibir información no relacionada semánticamente y, por tanto, no relevante.

En cuanto a la intrusión de pensamientos no deseados, un grupo de autores (Waters, Badcock, Maybery, y Michie, 2003; Badcock, Waters y Maybery, 2007) la han relacionado con alteraciones en procesos inhibitorios en memoria. En sus estudios, utilizan dos tareas. En una de ellas, los participantes debían completar frases con una palabra que *no* estuviese relacionada con el significado de la frase. Esta tarea requiere suprimir representaciones mentales que resultan activadas automáticamente por el significado de la frase. En la otra tarea, se presentaba una serie de dibujos en 4 bloques. Los participantes debían identificar qué dibujos

Introducción, justificación y objetivos

se habían repetido dentro de ese bloque, pero no los que se habían repetido en bloques diferentes. Para realizar con éxito esta tarea, los participantes debían suprimir en cada bloque sus representaciones en memoria de los dibujos de bloques anteriores. Ambas tareas requieren una supresión *intencional* de representaciones mentales activas. Los autores encontraron que los pacientes tenían un rendimiento inferior a los controles en ambas tareas, y que este déficit correlacionaba con la severidad de las alucinaciones, pero no con el resto de sintomatología positiva o negativa. Estos resultados son novedosos en dos sentidos. Por un lado, utilizan tareas que requieren claramente procesos inhibitorios de tipo intencional sobre representaciones en memoria. Por otro lado, relaciona el déficit encontrado con las alucinaciones, lo que tiene importantes implicaciones a nivel teórico. Una influyente hipótesis sobre el origen de las alucinaciones (Morrison, 2001) sugiere un paralelismo entre alucinaciones y pensamientos intrusivos. Se ha demostrado (Morrison y Baker, 2000) que los pacientes que experimentan voces presentan también pensamientos intrusivos con mayor frecuencia. Los resultados de Waters y cols. (2003) ofrecen una explicación para esta mayor frecuencia de intrusiones: una dificultad para suprimir intencionalmente eventos mentales. Sin embargo, estos resultados son los primeros y únicos que relacionan déficits inhibitorios en memoria con las alucinaciones. Algunos estudios (Park y cols, 2002; Peters y cols, 2000) sí

han relacionado los procesos inhibitorios implicados en la selección atencional, medidos con una tarea de priming negativo, con los síntomas positivos, aunque no específicamente con las alucinaciones. Resulta de gran interés replicar los resultados de Waters y cols. (2003) utilizando otras tareas, y explorar si esta relación se extiende a otros procesos inhibitorios en memoria.

Por ejemplo, los procesos de recuperación de información en memoria implican también procesos inhibitorios. Se ha demostrado que el simple hecho de recuperar información, de recordar algo, produce un deterioro en el recuerdo de información relacionada, un fenómeno que se conoce como inhibición por la recuperación u olvido inducido por la recuperación (retrieval induced forgetting, RIF), (Anderson, Bjork y Bjork, 1994). Se ha propuesto (Anderson, 2003) que este deterioro en el recuerdo se debe a la actuación de procesos inhibitorios que se ponen en marcha para reducir la interferencia en memoria. Estos procesos inhibitorios serían responsables de facilitar la selección de información relevante en memoria, suprimiendo la interferencia provocada por elementos relacionados.

Sólo dos estudios, llevados a cabo por los mismos autores (AhnAllen, Nestor, McCarley, y Shenton, 2007; Nestor, Piech, Allen, Niznikiewicz, Shenton, y McCarley, 2005), han estudiado el fenómeno de olvido inducido por la recuperación en la esquizofrenia. En ambos encuentran un efecto RIF similar en pacientes esquizofrénicos y

Introducción, justificación y objetivos

controles sanos, lo que sugiere que los procesos inhibitorios inducidos por la recuperación de información en memoria no están deteriorados en pacientes. Estos autores no examinaron la relación entre el rendimiento en las tareas y las alucinaciones, u otro tipo de sintomatología, por lo que es posible que sólo un subgrupo de los pacientes presente un déficit en procesos inhibitorios y no haya sido detectado.

Por tanto, los datos acerca de los procesos inhibitorios en memoria en la esquizofrenia son sugerentes, pero la escasez de resultados no permite alcanzar conclusiones sólidas. Alteraciones en la supresión de pensamientos, imágenes o conceptos irrelevantes o no deseados podrían subyacer a algunos de los síntomas más incapacitantes de la enfermedad. Igualmente, resulta relevante explorar si existen paralelismos entre las alteraciones encontradas en los procesos de supresión de estímulos irrelevantes, o de supresión de respuestas, y los procesos de supresión de representaciones mentales, de modo que tengamos alguna evidencia acerca de si existe una alteración inhibitoria general en la esquizofrenia, o alteraciones inhibitorias específicas de la etapa de procesamiento en la que se apliquen.

II. Objetivos de la investigación: las alteraciones cognitivas inhibitorias en memoria en la esquizofrenia.

Teniendo en cuenta lo mencionado en el apartado anterior, el objetivo de esta investigación es estudiar los procesos inhibitorios en memoria en la esquizofrenia. De este modo, exploramos si pacientes esquizofrénicos presentan alteraciones inhibitorias en memoria similares a las que se han encontrado en otros dominios, como la atención selectiva, o la selección de respuesta. Hasta ahora los resultados son contradictorios, ya que Waters y cols. (2003) han encontrado alteraciones sólo en un subgrupo de pacientes, mientras que en los estudios que evalúan inhibición por la recuperación, no se han encontrado déficits.

En este estudio utilizamos una aproximación sintomática. Teniendo en cuenta la diversidad y heterogeneidad de síntomas que caracterizan la esquizofrenia, es difícil contemplar la idea de déficits cognitivos comunes a todos los pacientes que sufren la enfermedad. Por este motivo, creemos más adecuado explorar las alteraciones cognitivas en relación con síntomas concretos. Además, el estudio de alteraciones cognitivas subyacentes a síntomas observables permite derivar importantes implicaciones a nivel de etiología, bases neurales, prevención y tratamiento de la enfermedad. Igualmente, a nivel fenomenológico, nos resultará más fácil entender los síntomas si conocemos los

Introducción, justificación y objetivos

mecanismos cognitivos alterados responsables, al menos parcialmente, de ellos. Por este motivo, además de estudiar el rendimiento de los pacientes en general frente a individuos sanos, investigamos si existen alteraciones cognitivas en un grupo de pacientes que presentan un determinado síntoma frente al grupo de pacientes que no presentan ese síntoma y controles sanos.

Por otro lado, la exploración de procesos inhibitorios en memoria en pacientes nos puede ayudar a comprender mejor estos procesos y su naturaleza en personas sanas. Por ejemplo, si no encontramos alteraciones inhibitorias en memoria en la esquizofrenia, mientras que se han encontrado consistentemente déficits en supresión de respuestas predominantes e inhibición de estímulos externos irrelevantes, los datos nos sugerirían que los procesos inhibitorios en memoria son parcialmente independientes de los implicados en la atención selectiva y en la supresión de respuestas.

Finalmente, en la selección y diseño de las tareas utilizadas para explorar los procesos inhibitorios en memoria se han tenido especialmente en cuenta los factores que pueden influir en el desempeño de estos pacientes. Se utilizan tareas de duración breve, para eliminar los efectos de la fatiga y la escasez de motivación, y se permite suficiente tiempo para su realización, para reducir el efecto del enlentecimiento general en el procesamiento que presentan los pacientes. Por este motivo, además, siempre que ha sido posible, hemos

Introducción, justificación y objetivos

preferido utilizar medidas de precisión frente a medidas de tiempo de respuesta. Igualmente, para evitar el problema del déficit diferencial planteado por Chapman y Chapman (1973), se han incluido tareas en las que un déficit en un proceso cognitivo determinado conduce a una mejoría en el rendimiento frente a individuos que no presenten ese déficit. De este modo, si encontramos una desviación en el rendimiento de los pacientes, no se podrá atribuir a un déficit general en el funcionamiento cognitivo, sino a la alteración específica que estamos estudiando.

RESUMEN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Estudio 1 (Appendix I), 79

Estudio 2 (Appendix II), 83

Estudio 3 (Appendix III), 88

ESTUDIO 1: (Appendix I).

En nuestro primer estudio nos planteamos estudiar la relación entre procesos inhibitorios en memoria semántica y el trastorno formal del pensamiento en la esquizofrenia (FTD, *formal thought disorder*). Alteraciones inhibitorias en memoria semántica podrían provocar la intrusión de asociaciones irrelevantes durante el discurso, y estas intrusiones darían lugar a las respuestas tangenciales, pérdida del objetivo, e incoherencia, que caracterizan el FTD.

Diversos estudios han encontrado una asociación entre alteraciones en memoria semántica y FTD (ver Kerns y Berenbaum, 2002). Sin embargo, no existe acuerdo acerca del mecanismo específico alterado. En el sistema de memoria semántica podemos diferenciar entre la representación de la información semántica (la organización en memoria de los distintos conceptos y las relaciones entre ellos) y los procesos que actúan sobre esta representación (activación o inhibición de las representaciones conceptuales). Algunos autores han propuesto que el FTD se debe a alteraciones en la representación semántica en sí, de modo que los conceptos presentan una organización peculiar, o extraña, o incluso que se produce una pérdida de representaciones conceptuales previamente adquiridas (Goldberg y col., 1998). Sin embargo, otros autores han sugerido que la alteración reside en los procesos de activación e inhibición

a través de la red semántica, y no en la representación conceptual en sí (Manschreck y col., 1988; Spitzer, 1997).

La mayoría de las tareas utilizadas para estudiar la memoria semántica (tareas de fluidez semántica, de recuerdo libre...) implican para su correcta ejecución tanto una representación semántica preservada como procesos intactos de activación y/o inhibición, por lo que no permiten diferenciar entre ambas alternativas. En las escasas investigaciones que han intentado dilucidar entre las dos hipótesis utilizando tareas más específicas, los resultados son contradictorios: hay evidencia tanto a favor de que la alteración reside en la representación conceptual (Rossell y David, 2006), como en los procesos que actúan sobre estas representaciones (Aloia y col., 1998; Moritz y col., 2002); o en ambos (Leeson, McKenna y Laws, 2005).

Un resultado consistente en la literatura es un mayor priming semántico *indirecto* (es decir, priming de información relacionada sólo tangencial o indirectamente) en los pacientes que presentan FTD (Kerns y Berenbaum, 2002; Spitzer y col., 1993). Este dato sugiere que el FTD está asociado a un incremento en la distancia a la cual la activación se extiende en la red semántica. Este incremento en la distancia a la cual la activación se extiende podría deberse a una alteración en los mecanismos inhibitorios encargados de detener la propagación de la activación por la red semántica. Según esta hipótesis, el FTD estaría asociado a alteraciones en procesos inhibitorios en memoria semántica, y estas

Resumen del trabajo de investigación

alteraciones inhibitorias darían lugar a una difusión excesiva de activación entre representaciones conceptuales.

Para explorar esta hipótesis, presentamos a pacientes con esquizofrenia y controles sanos dos tareas. En la primera tarea, los participantes debían juzgar la similitud entre pares de conceptos presentados visualmente, en una escala del 1 al 9. Estos juicios se consideran indicadores de cómo se organizan esos conceptos en memoria semántica (Bajo, Cañas, Gonzalvo y Gómez-Ariza, 1999). Esta tarea no implica procesos de recuperación o manipulación mental de conceptos, por lo que resulta un instrumento adecuado para evaluar la organización semántica de los participantes. En la segunda tarea, los participantes debían nombrar en voz alta una serie de dibujos. Los dibujos eran precedidos por palabras que podían estar relacionadas o no relacionadas semánticamente con ellos. Se ha encontrado consistentemente que la aparición previa de una palabra relacionada causa un deterioro en la tarea de nombrar el dibujo presentado posteriormente (Alario, Seguí y Ferran, 2000; Bajo, Puerta-Melguizo y Macizo, 2003). Esta interferencia se ha interpretado como el resultado de procesos inhibitorios desde la representación léxica de la palabra hacia la representación léxica del dibujo. Los pacientes fueron divididos en dos subgrupos en función de que presentaran o no trastorno formal de pensamiento.

Resumen del trabajo de investigación

Si nuestra hipótesis es correcta, y el FTD está asociado a alteraciones inhibitorias, deberíamos encontrar efectos reducidos de interferencia en los pacientes esquizofrénicos con FTD, en comparación con pacientes sin FTD y controles sanos. Además, los grupos no deberían mostrar diferencias en el rendimiento en la tarea de juicios de similitud. Sin embargo, si el FTD se debe a alteraciones en la organización conceptual, deberíamos encontrar diferencias entre los grupos tanto en la tarea de juicios de similitud como en la tarea de interferencia.

Los juicios de similitud de los participantes fueron sometidos a análisis de cluster jerárquico y análisis pathfinder, que permiten derivar redes de conceptos jerárquicas y no jerárquicas, respectivamente. Este primer análisis cualitativo mostró que las redes conceptuales (tanto jerárquicas como no jerárquicas) de pacientes con FTD, pacientes sin FTD y sujetos sanos eran prácticamente idénticas. Posteriormente se calculó un valor de semejanza entre la red conceptual de cada paciente, y la red promediada de los participantes sanos, y se comparó si este valor difería entre los subgrupos de pacientes con y sin FTD. Este análisis cuantitativo también mostró que los pacientes con y sin FTD no diferían en su organización conceptual respecto a controles sanos.

En cuanto a la tarea de interferencia, los resultados mostraron que tanto el grupo de controles como el de pacientes sin FTD cometían significativamente más

errores cuando el dibujo iba precedido por una palabra relacionada con él. Sin embargo, el grupo de pacientes con FTD no mostraba ningún deterioro en el rendimiento en función del tipo de prime (relacionado-no relacionado). Por tanto, los resultados sugieren que los procesos inhibitorios (responsables de la interferencia observada en controles y pacientes sin FTD) no estaban funcionando en los pacientes con FTD.

Por tanto, los resultados de las dos tareas indican que el Trastorno Formal del Pensamiento no está tan relacionado con alteraciones en la representación conceptual en memoria semántica, como con disfunciones en procesos inhibitorios que actúan sobre estas representaciones para facilitar la producción de un discurso coherente y pertinente a los objetivos de la comunicación.

ESTUDIO 2: (Appendix II).

En nuestro segundo estudio nos centramos en otro tipo de procesos inhibitorios en memoria: los procesos inhibitorios implicados en la recuperación de información en memoria. Se ha demostrado que el hecho de recuperar determinada información de memoria conlleva una dificultad para recuperar elementos relacionados (Anderson y Bell, 2001, Gómez-Ariza, Lechuga, Pelegrina y Bajo, 2005). Este fenómeno se conoce como olvido inducido por la recuperación (*retrieval induced forgetting*, RIF), y se ha atribuido a la actuación de procesos

Resumen del trabajo de investigación

inhibitorios que actúan disminuyendo la accesibilidad de los elementos relacionados con aquellos que son recuperados, con el fin de reducir la interferencia y facilitar la recuperación (Anderson, 2003).

El olvido inducido por la recuperación se ha estudiado extensivamente con el paradigma de práctica en recuperación. En esta tarea, los participantes estudian una lista de categorías con algunos de sus ejemplares. Posteriormente, se les pide que recuerden la mitad de los ejemplares de la mitad de las categorías (fase de práctica). En la prueba final, deben recordar todos los ejemplares de todas las categorías. Cuando participantes sanos realizan esta tarea, normalmente recuerdan con menor probabilidad los ejemplares no practicados de las categorías practicadas que los ejemplares (evidentemente, no practicados) de las categorías no practicadas, lo que se conoce como efecto RIF. Este resultado indica que el hecho de practicar algunos ejemplares de una categoría dificulta el recuerdo posterior del resto de ejemplares (no practicados) de la misma categoría. La interpretación de este efecto, de acuerdo con lo comentado previamente, es que la recuperación de algunos ejemplares durante la fase de práctica produce la inhibición de ejemplares relacionados de forma que se disminuye la interferencia durante el recuerdo. De este modo, los ejemplares que han sido inhibidos en la fase de práctica se recuerdan con mayor dificultad en la prueba final.

Resumen del trabajo de investigación

Dos estudios han explorado el fenómeno RIF en la esquizofrenia. En ambos (AhnAllen y col., 2007; Nestor y col., 2005) encuentran que los pacientes esquizofrénicos presentan un efecto RIF de igual magnitud que controles sanos. Este dato parece sugerir que los procesos inhibitorios implicados en el olvido inducido por la recuperación están preservados en la esquizofrenia.

Sin embargo, se ha demostrado que el efecto RIF se debe tanto a la actuación de procesos inhibitorios en memoria como al efecto de bloqueo entre respuestas en la prueba final (Anderson y Levy, en prensa). Por tanto, es posible que los resultados de Nestor y col., (2005; AhnAllen y col., 2007) se deban a que los pacientes sufran los efectos de bloqueo en la prueba final, y no necesariamente al funcionamiento intacto de procesos inhibitorios.

Para explorar esta posibilidad, en este estudio presentamos a pacientes con esquizofrenia y controles sanos dos tipos de tareas de práctica en recuperación. En la primera de ellas utilizamos una prueba final de recuerdo y en la segunda utilizamos una prueba final de reconocimiento, con el fin de reducir la influencia del bloqueo entre respuestas. Si los procesos inhibitorios inducidos por la recuperación funcionan de forma deficiente en la esquizofrenia, encontraremos un efecto RIF de magnitud similar en pacientes y controles utilizando una prueba de recuerdo, debido a la influencia del bloqueo (replicando los resultados de Nestor y col.,

Resumen del trabajo de investigación

2005); pero un efecto RIF menor o incluso nulo en los pacientes en la tarea con prueba de reconocimiento. Sin embargo, si los procesos inhibitorios inducidos por la recuperación no están deteriorados en la esquizofrenia, obtendríamos un efecto RIF similar en pacientes y controles en ambas tareas.

En segundo lugar, pretendíamos explorar la relación entre este tipo de procesos inhibitorios y las alucinaciones. Algunos autores han propuesto que dificultades inhibitorias podrían provocar la intrusión de conceptos o imágenes irrelevantes en conciencia, y que estas intrusiones, junto con determinadas creencias metacognitivas, podrían estar a la base del fenómeno alucinatorio (Hemsley, 2005; Morrison y Baker, 2000). En uno de los pocos estudios que han explorado procesos inhibitorios en memoria y alucinaciones (Waters y col., 2003), se ha encontrado una relación entre alteraciones inhibitorias y severidad de alucinaciones en la esquizofrenia. En dicho estudio las tareas utilizadas implicaban claramente procesos inhibitorios de tipo intencional. Hasta el momento no se ha explorado la relación entre alucinaciones y otro tipo de procesos inhibitorios.

En esta línea, nuestro segundo objetivo consistía en estudiar si la relación entre alucinaciones y alteraciones inhibitorias se extiende a aquellos procesos inhibitorios no intencionales, como es el caso de los procesos implicados en el olvido inducido por la recuperación.

Resumen del trabajo de investigación

Los resultados mostraron que, cuando se utilizaba una prueba final de recuerdo, los pacientes esquizofrénicos mostraban un efecto RIF de magnitud similar al obtenido en controles sanos. Sin embargo, cuando la prueba final utilizada era de reconocimiento, no se observó en los pacientes el efecto RIF (es decir, su recuerdo fue igual para ejemplares no practicados de categorías practicadas y ejemplares no practicados de categorías no practicadas); mientras que los controles sanos sí mostraron un significativo efecto RIF. Por tanto, los resultados parecen sugerir que en la esquizofrenia se producen alteraciones en los procesos inhibitorios inducidos por la recuperación en memoria. La influencia del bloqueo entre respuestas enmascara estas alteraciones cuando se utilizan pruebas finales de recuerdo, lo que puede explicar los resultados obtenidos en investigaciones previas (Nestor y col., 2005).

Sin embargo, los resultados no mostraron relación entre la severidad de las alucinaciones y la magnitud del efecto RIF. Una posibilidad es que las alucinaciones estén relacionadas específicamente con procesos inhibitorios de tipo intencional. No obstante, también es posible que las características de la muestra (en cuanto a su tamaño y heterogeneidad) hayan limitado el descubrimiento de posibles relaciones entre los déficits observados y determinados síntomas.

ESTUDIO 3: (Appendix III).

En el tercer estudio hemos explorado procesos inhibitorios en memoria episódica y en memoria de trabajo en la esquizofrenia. Como comentamos previamente, Waters y col., (2003) han encontrado que los pacientes esquizofrénicos presentan déficits en procesos inhibitorios de tipo intencional en memoria, y que existe una relación entre este déficit y la severidad de las alucinaciones sufridas por los pacientes. Estos resultados sugieren que dificultades para inhibir intencionalmente representaciones mentales podrían subyacer a los fenómenos alucinatorios, y apoyan la conceptualización de algunos autores (Morrison, 2001) de las alucinaciones como pensamientos intrusivos que son interpretados de manera errónea.

Con el objetivo de explorar y extender estos resultados, en nuestro último estudio hemos investigado procesos inhibitorios que se ponen en marcha intencionalmente para reducir la interferencia en memoria episódica y en memoria de trabajo. En nuestro segundo estudio encontramos una alteración en los pacientes en la inhibición inducida por la recuperación, pero no encontramos relación entre este déficit y ningún tipo de sintomatología. En nuestro tercer estudio hemos pretendido estudiar si es posible observar una relación entre alteraciones inhibitorias y alucinaciones cuando las tareas utilizadas implican de forma más evidente procesos de tipo intencional.

Resumen del trabajo de investigación

Con este fin, utilizamos una tarea de olvido dirigido (*directed forgetting, DF*) para evaluar procesos de olvido intencional de información episódica. Presentamos a pacientes esquizofrénicos y controles sanos una lista de palabras. Posteriormente, se les dio instrucciones para que las olvidaran, señalando que había sido una fase de práctica para que se familiarizaran con el ordenador y el laboratorio. A continuación, les presentamos una segunda lista de palabras. Tras una tarea distractora para eliminar los efectos de recencia, se les pidió que anotaran todas las palabras que fuesen capaces de recordar, tanto de la primera como de la segunda lista presentada. En otra sesión, se pasa una condición de recuerdo en la que se presentan las dos listas y se les pide que recuerden ambas (no se presentan las instrucciones de olvido).

El efecto de olvido dirigido (DF) se observa cuando los participantes en la condición de olvido recuerdan menos palabras de la lista 1 que de la lista 2. Además, normalmente los participantes recuerdan menos palabras de la lista 1 en la condición de olvido que en la condición de recuerdo (lo que se denomina costes del DF) y más palabras de la lista 2 en la condición de olvido que en la condición de recuerdo (lo que se denomina beneficios del DF), debido a la reducción de la interferencia proactiva de la lista 1 en la condición de olvido.

Por otro lado, para estudiar procesos inhibitorios en memoria de trabajo, utilizamos una tarea de actualización propuesta por Palladino, Cornoldi, De Beni y Pazzaglia

Resumen del trabajo de investigación

(2001). Pedimos a pacientes y controles que escuchasen listas de palabras, y que recordasen sólo las que designasen los objetos o animales más pequeños. Esta tarea requiere que los participantes supriman las palabras correspondientes a determinados objetos o animales a medida que otros objetos o animales más pequeños van apareciendo, de modo que no interfieran en el recuerdo final. Si existen dificultades inhibitorias, palabras aparecidas en la lista, pero que no cumplen el criterio de tamaño, serán recordadas, dando lugar a errores de intrusión. De este modo, el número de intrusiones puede considerarse un indicador del funcionamiento de procesos inhibitorios en memoria de trabajo (Lechuga, Moreno, Pelegrina, Gómez-Ariza y Bajo, 2006).

Por tanto, si las alteraciones inhibitorias en memoria están relacionadas con los fenómenos alucinatorios, esperaríamos que los pacientes que sufren alucinaciones muestren una mayor reducción del efecto DF, y un mayor número de intrusiones en la tarea de actualización, que los pacientes que no sufren alucinaciones, y que controles sanos.

Los resultados obtenidos son consistentes con esta hipótesis. Así, encontramos que los pacientes con alucinaciones no muestran ningún efecto de olvido dirigido, mientras que en los pacientes que no presentan alucinaciones sí se observa un efecto DF, similar al que presentan los controles. Además, encontramos una correlación significativa entre magnitud del efecto DF y

Resumen del trabajo de investigación

severidad de las alucinaciones. La magnitud del efecto DF no correlacionaba con la sintomatología general, ni con la sintomatología positiva, negativa o cognitiva evaluada con la PANSS.

En cuanto a la tarea de actualización, encontramos que los pacientes que sufren alucinaciones cometen más intrusiones que aquellos que no presentan alucinaciones, y que los controles sanos.

Por tanto, los resultados obtenidos con ambas tareas muestran de forma consistente que existe una relación entre alteraciones en procesos inhibitorios intencionales y alucinaciones en la esquizofrenia. Esta relación se observa tanto en alteraciones inhibitorias en memoria episódica como en memoria de trabajo, y suponen un apoyo a la propuesta (Morrison, 2001) de que existe un paralelismo entre alucinaciones y pensamientos intrusivos.

DISCUSIÓN

GENERAL

- I. Recapitulación de los resultados obtenidos, 97**
- II. ¿Existe una alteración inhibitoria general en todos los pacientes o alteraciones asociadas a síntomas?, 100**
- III. Relación entre alteraciones cognitivas y síntomas.**
 - a. Desorganización del pensamiento, 104
 - b. Alucinaciones, 106
- IV. Implicaciones:**
 - a. ¿qué nos aportan estos resultados acerca del funcionamiento cognitivo normal?, 109
 - b. acerca de las bases neurales de la enfermedad, 113
 - c. acerca del tratamiento y la rehabilitación, 116
 - d. acerca de la comprensión a nivel fenomenológico de la enfermedad, 118

Discusión general

En este trabajo de investigación hemos abordado la cuestión de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia desde los modelos teóricos y la metodología de la psicología experimental.

En los últimos años, varios autores (Andreasen, 2000; Hemsley, 2005) han enfatizado la necesidad de especificar la disfunción cognitiva, o patrón disfuncional básico, del que podría emerger el resto de la sintomatología característica de la enfermedad. La idea de estos autores no es tanto que la disfunción cognitiva sea la causa de la esquizofrenia, sino que los factores genéticos y ambientales ejercerían su acción a través de una “vía final común”, que sería la disfunción cognitiva. Sin embargo, los síntomas esquizofrénicos presentan una alta variabilidad entre individuos, lo que complica la búsqueda de una única disfunción subyacente. Por este motivo, otros autores (Bentall, 1990; Peters y col., 2000) apuestan por la búsqueda de mecanismos cognitivos alterados asociados a síntomas específicos.

Dentro de los modelos cognitivos desarrollados para explicar la sintomatología esquizofrénica, varios autores han incluido alteraciones en procesos inhibitorios (Frith, 1979; Hemsley, 1987). Por ejemplo, Hemsley ha propuesto que en la esquizofrenia se produce una intrusión en consciencia de gran cantidad de material que normalmente sería procesado de forma automática. En condiciones normales, la información redundante es inhibida para reducir las demandas de procesamiento y

Discusión general

permitir un mejor aprovechamiento de los recursos cognitivos (Schneider y Shiffrin, 1977). Hemsley sugiere que este mecanismo inhibitorio es deficiente en la esquizofrenia, lo que produce las diversas manifestaciones del trastorno. Por ejemplo, la atención se dirige a detalles del ambiente que normalmente no se procesan conscientemente, o material almacenado en memoria a largo plazo irrumpe continuamente en consciencia.

Esta propuesta ha recibido apoyo empírico. Se han observado alteraciones inhibitorias en la esquizofrenia en la selección atencional, y también en la supresión de respuestas predominantes. La relación entre estas dificultades inhibitorias y la sintomatología esquizofrénica ha sido menos explorada, aunque algunos estudios han mostrado una asociación entre dificultades inhibitorias, utilizando el paradigma de priming negativo, y síntomas positivos (Park y col., 2002; Peters y col., 2000). Sin embargo, existe escasa investigación acerca de los procesos inhibitorios en memoria en la esquizofrenia.

Nuestra investigación se ha centrado en este tipo de procesos inhibitorios. Además, hemos estudiado la relación entre alteraciones inhibitorias y síntomas específicos. Una limitación en la interpretación de la mayoría de los estudios sobre cognición en la esquizofrenia es que los síntomas pueden variar enormemente de una muestra a otra, por lo que divergencias en los resultados pueden deberse a que las muestras presenten diferentes constelaciones de

síntomas. Por este motivo, consideramos, siguiendo a otros autores (Bentall, 1990; Peters y col., 2000), que el estudio de subgrupos de pacientes que presenten síntomas específicos puede constituir una aproximación más fructífera en la búsqueda de las bases cognitivas del trastorno.

I. Recapitulación de los resultados obtenidos

En nuestro primer estudio nos hemos centrado en procesos inhibitorios que operan en memoria semántica. Estudios previos han encontrado una relación entre alteraciones en memoria semántica y la desorganización del pensamiento. Sin embargo, existe controversia acerca de la naturaleza específica de esta alteración. Utilizando una tarea de interferencia palabra-dibujo, hemos observado que sólo el subgrupo de pacientes con FTD no muestra efectos de interferencia, mientras que los pacientes sin FTD y los controles sanos sí muestran el típico efecto de interferencia. Dado que procesos inhibitorios se consideran responsables de los efectos de interferencia, los datos sugieren que existen alteraciones inhibitorias en la esquizofrenia asociadas al síntoma de desorganización del pensamiento. Además, los parámetros temporales del efecto (en nuestra tarea, 100 ms de presentación de la palabra) indican que los procesos inhibitorios implicados son de tipo automático.

Discusión general

En nuestro segundo estudio exploramos los procesos inhibitorios inducidos por la recuperación en memoria, a través del efecto RIF. Aunque nuestra tarea era de memoria episódica, hay estudios que muestran que este efecto se produce también en memoria semántica (Johnson y Anderson, 2004). De hecho, se ha propuesto que este efecto se debe a la actuación de mecanismos de control inhibitorio similares a los implicados en otros dominios como la atención selectiva y la supresión de respuestas. De acuerdo con esta idea, la supresión de elementos competidores en memoria depende de procesos ejecutivos de tipo general. Por tanto, a diferencia de nuestro primer estudio, con este paradigma evaluamos procesos inhibitorios de tipo controlado. Los resultados indican que los pacientes esquizofrénicos no muestran el efecto de olvido inducido por la recuperación, lo que refleja una alteración inhibitoria. En este caso, no encontramos relación entre esta alteración y algún síntoma específico o constelaciones de síntomas.

En nuestro tercer estudio nos centramos en procesos inhibitorios de tipo más intencional, utilizando tareas que requerían la supresión intencionada de elementos irrelevantes; en memoria episódica, en una tarea, y memoria de trabajo, en la otra. Los resultados muestran que los pacientes esquizofrénicos que sufren alucinaciones tienen especiales dificultades en éstas tareas, y que existe una relación entre la gravedad del

Discusión general

déficit cognitivo inhibitorio y la severidad de las alucinaciones.

Debemos destacar que, en ninguno de los tres estudios, los resultados pueden ser atribuidos a déficits generalizados. En el primer estudio no encontramos un aumento global de los errores en los pacientes esquizofrénicos, lo que nos sugiere que la tarea es una tarea simple que no requiere procesos que suelen estar alterados en pacientes (memoria de trabajo, o procesos ejecutivos). La única diferencia entre los grupos se encuentra en la comparación entre las dos condiciones (relación dibujo-palabra o no relación), y no en el funcionamiento global en la tarea. En el segundo estudio encontramos que los controles tienen mejor rendimiento que los pacientes en la prueba de recuerdo y, sin embargo ambos grupos muestran un efecto RIF de igual magnitud. Por el contrario, en la tarea de reconocimiento no observamos diferencias entre grupos en el rendimiento global, aunque el grupo control muestra el típico efecto RIF y el grupo de pacientes no. Estos datos son consistentes con resultados previos que muestran que los pacientes esquizofrénicos tienen un rendimiento pobre en memoria, especialmente cuando se utilizan pruebas de recuerdo frente a reconocimiento (Aleman, Hijman, de Haan, y Kahn, 1999). Sin embargo, la diferencia entre los grupos en el efecto inhibitorio aparece justamente cuando se utiliza una prueba de reconocimiento, en la que no existen diferencias globales entre los grupos, lo que apoya

la existencia de un déficit específico en los procesos inhibitorios inducidos por la recuperación. En cuanto al tercer estudio, en ambas tareas encontramos un mayor recuerdo general de controles frente a pacientes. Sin embargo, no se observan diferencias globales en el recuerdo entre pacientes con alucinaciones y sin alucinaciones, mientras que sí se observan diferencias entre ambos en los índices específicos inhibitorios (recuerdo de lista 1 frente a recuerdo de lista 2 en la condición de olvido, y número de intrusiones). Por tanto, podemos asegurar que las diferencias entre grupos encontradas se deben a alteraciones específicas en procesos inhibitorios en memoria, y no a déficits en otros dominios o a un déficit generalizado.

II. ¿Existe una alteración inhibitoria general en todos los pacientes o alteraciones asociadas a síntomas?

Los resultados (Estudio II) indican que existe una alteración en el control inhibitorio en memoria en los pacientes con esquizofrenia. En este sentido, nuestros resultados son consistentes con investigaciones previas que han mostrado alteraciones en procesos ejecutivos inhibitorios en la esquizofrenia, y apoyan la idea de que la supresión de elementos competidores en memoria es similar a otros procesos de control inhibitorio, como la supresión de respuestas, o la inhibición atencional de

Discusión general

elementos irrelevantes. No hemos encontrado relación entre estos procesos de control inhibitorio, reflejados en el efecto RIF, y sintomatología. Aunque es posible que la ausencia de diferencias entre distintos tipos de pacientes se deba a que el número de participantes en cada grupo haya sido insuficiente para detectar una posible relación, otra posibilidad es que las alteraciones en control inhibitorio en memoria sean un déficit general a todos los pacientes. Esta idea se ve apoyada por la gran cantidad de estudios que muestran alteraciones en procesos ejecutivos en la esquizofrenia, independientemente de la muestra utilizada y de la sintomatología predominante. Por tanto, parece coherente concluir que existe una alteración general en el control inhibitorio en memoria en la esquizofrenia.

En cuanto a los procesos inhibitorios implicados en la tarea DF y actualización, sólo se diferencian de la inhibición inducida por la recuperación en que son intencionales, es decir, requieren la intención del sujeto de suprimir información previamente adquirida que ya no resulta relevante. En este caso, los resultados nos indican que los déficits sólo están presentes en los pacientes que sufren alucinaciones. De hecho, encontramos una correlación significativa entre magnitud de los déficits (medidos por el tamaño del efecto DF y por el número de intrusiones) y la severidad de las alucinaciones. Esto sugiere que existe una dificultad específica en la supresión intencional de eventos mentales ligada a los fenómenos

Discusión general

alucinatorios. Estos datos son similares a los obtenidos por Waters y col., (2003) utilizando tareas diferentes que requerían la implicación de procesos inhibitorios de tipo intencional. Por tanto, suponen un apoyo a la hipótesis de que las alucinaciones están en relación con alteraciones en la inhibición intencional de eventos mentales. Esta alteración parece independiente del sistema de memoria donde se encuentren dichas representaciones mentales, ya que los resultados son similares cuando se utilizan tareas de memoria semántica (Waters y col., 2003), memoria episódica o memoria de trabajo.

Finalmente, los resultados del primer estudio nos muestran una alteración en procesos inhibitorios de tipo automático en memoria semántica sólo en los pacientes con FTD. Los datos parecen sugerir que los procesos inhibitorios más automáticos están preservados en general en la esquizofrenia, pero que existe un déficit específico ligado a la desorganización del pensamiento. Kerns y Berenbaum (2002), en su revisión acerca de las alteraciones cognitivas asociadas al FTD, encuentran una relación consistente entre procesos ejecutivos inhibitorios y FTD. Estos autores señalan la necesidad de explorar si este síntoma se relaciona también con procesos inhibitorios no ejecutivos. Los resultados del estudio I sugieren que procesos inhibitorios automáticos también se encuentran en relación con el FTD, de modo que probablemente las alteraciones semánticas subyacentes al

FTD se deban a deficientes mecanismos inhibitorios (tanto de tipo controlado como automático) sobre representaciones semánticas.

III. Relación entre alteraciones cognitivas y síntomas.

Los resultados obtenidos acerca de la relación entre determinadas alteraciones cognitivas y síntomas concretos pueden parecer contradictorios con la independencia (previamente mencionada) entre sintomatología, especialmente positiva, y déficits cognitivos. Así, los déficits cognitivos son estables (mientras que la sintomatología fluctúa enormemente a lo largo del curso de la enfermedad), no responden a la medicación antipsicótica (mientras que los síntomas sí), y presentan una mayor correlación con el funcionamiento global a largo plazo que la severidad de los síntomas.

Sin embargo, esta contradicción desaparece si consideramos que la relación entre síntomas y cognición debe ser una relación compleja, mediada por otras variables. Las disfunciones cognitivas no pueden ser consideradas como el único factor que influye en la emergencia de la sintomatología esquizofrénica, sino como una variable que, en conjunción con otras, contribuye a la aparición y al mantenimiento de ciertos síntomas psicóticos.

A continuación nos detendremos en posibles modelos explicativos de los síntomas a partir de los déficits cognitivos observados.

III. a. Relación entre alteraciones cognitivas y síntomas: **desorganización del pensamiento y alteraciones inhibitorias.**

La desorganización del pensamiento se ha considerado un síntoma cardinal en la esquizofrenia desde las primeras descripciones de la enfermedad (Bleuler, 1911). Esto explica que gran cantidad de estudios se hayan dedicado a la búsqueda de las alteraciones cognitivas subyacentes a este síntoma. Como hemos mencionado previamente, Kerns y Berenbaum (2002), en un meta-análisis de estudios dirigidos a este objetivo, encuentran que existe evidencia consistente a favor de una fuerte relación entre FTD y alteraciones tanto en el procesamiento de información semántica como en el funcionamiento ejecutivo. Igualmente, señalan que la observación repetida de un aumento del priming semántico sugiere que en pacientes con FTD se podría producir un aumento de la distancia a la cual la activación se extiende a través de representaciones conceptuales en memoria semántica. Los resultados del estudio I, así como resultados de estudios recientes (Lecardeur y col., 2007), apoyan la idea de que este incremento en distancia se debe a un funcionamiento deficiente de los procesos inhibitorios que actúan

limitando la extensión de la activación en la red semántica.

En cuanto a la relación entre procesos ejecutivos y FTD, ha continuado recibiendo apoyo de estudios posteriores (Barrera, McKenna y Berrios, 2005; Stirling y col., 2006). Kerns y Berenbaum encuentra que la relación entre funcionamiento ejecutivo y FTD es especialmente estrecha cuando las tareas implican memoria de trabajo y procesos inhibitorios. Por tanto, procesos inhibitorios de tipo ejecutivo se hallan también implicados en el FTD.

De este modo, las alteraciones en el procesamiento semántico pueden deberse a alteraciones en procesos ejecutivos, o en procesos inhibitorios de tipo más automático, ya que la mayoría de las tareas que evalúan procesamiento semántico implican procesos de uno u otro tipo. Nuestros datos (Estudio I), así como varios estudios recientes (Elvevag, Storms, Heit y Goldberg, 2005; Kring, Barret y Gard, 2003; Prescott, Newton, Mir, Woodruff, y Parks, 2006), no apoyan la hipótesis de una alteración en la representación semántica en sí misma en los pacientes con FTD. Parece más adecuado concluir que las alteraciones semánticas asociadas al FTD se deben a alteraciones en los procesos que actúan sobre las representaciones semánticas.

En conjunto, los datos indican que alteraciones en los procesos inhibitorios, tanto automáticos como de tipo controlado, están implicadas en el FTD. Alteraciones en procesos ejecutivos inhibitorios podrían estar a la base de

las dificultades en la planificación global y mantenimiento del objetivo del discurso, de modo que éste se desvía hacia temas relacionados pero irrelevantes. Por otro lado, alteraciones en procesos inhibitorios más automáticos podrían explicar las respuestas tangenciales, neologismos y ensalada de palabras observables en el FTD. Las dificultades inhibitorias producirían la intrusión de palabras relacionadas semánticamente con palabras emitidas previamente, de modo que el discurso pierde coherencia y sentido global.

III. b. Relación entre alteraciones cognitivas y síntomas: alucinaciones y alteraciones inhibitorias.

Las alucinaciones, mayoritariamente auditivas, son un síntoma muy característico de la esquizofrenia. Una propuesta ampliamente aceptada (Bentall, 1990), y que ha recibido apoyo empírico, considera que se deben a la atribución errónea del propio habla interna a fuentes externas al individuo. Sin embargo, no está claro qué factores explican esta atribución errónea.

Los estudios de monitorización de la fuente (comentados en la parte introductoria) han encontrado de forma consistente que los esquizofrénicos con alucinaciones muestran un rendimiento peor en este tipo de tareas que los pacientes sin alucinaciones y los controles. Sin embargo, este rendimiento pobre puede deberse a distintos factores. En este sentido, creemos importante considerar la distinción (Bentall, 1990) entre

Discusión general

déficit y sesgo. Un déficit se refiere a una alteración cognitiva que puede ser evaluada con tareas objetivas y material neutro, mientras que un sesgo hace referencia al procesamiento diferencial o preferente de determinado material, en relación con los esquemas cognitivos particulares del individuo. Así, los problemas de los pacientes alucinadores en las tareas de monitorización pueden deberse a déficits en la integración de información contextual en memoria. Pero también pueden deberse a sesgos en el juicio sobre la información recordada.

Desde nuestro punto de vista, los datos son más consistentes con la segunda hipótesis. Así, los resultados de Allen y col. (2004) resultan de gran interés en cuanto que la tarea utilizada no implica procesos de memoria. Por tanto, la tendencia encontrada de los pacientes con alucinaciones a atribuir sus propias grabaciones a otras personas no puede deberse a problemas en la integración de información contextual en memoria. Por el contrario, sólo puede explicarse por la presencia de sesgos en los procesos de juicio. Igualmente, Ensum y Morrison (2003) han mostrado que los errores de pacientes alucinadores en tareas de monitorización de la fuente dependen de la saliencia emocional del material, y del foco atencional del individuo (centrado en sí mismo o en los eventos externos). Estos resultados indican que las dificultades en monitorización de la fuente de estos pacientes son producto de un sesgo que puede fluctuar, más que de un déficit cognitivo estable. Además, la evidencia sugiere que

Discusión general

la dificultad en la integración de información contextual en memoria es general en la esquizofrenia, y no ligada específicamente a las alucinaciones (Waters y col., 2004). Por tanto, la evidencia apoya la idea de que los resultados en los estudios de monitorización de la fuente se deben a la existencia de sesgos atribucionales ligados específicamente a las alucinaciones, y no a déficits cognitivos estables.

Además de estos sesgos, nuestros datos (y los de Waters y col., 2003) muestran una relación entre dificultades en la supresión intencional de representaciones mentales y las alucinaciones. Teniendo en cuenta esta evidencia, consideramos que la aparición y mantenimiento de alucinaciones se puede deber a la conjunción de dos factores fundamentales: déficits inhibitorios y determinados sesgos atribucionales.

En esta línea, resulta de gran interés el modelo propuesto por Morrison (2001), que ha enfatizado la relación entre alucinaciones y pensamientos intrusivos. Tanto las alucinaciones como los pensamientos intrusivos se perciben como extraños, involuntarios e incontrolables por la persona que los experimenta. Morrison y Baker (2000) han mostrado que los pacientes que sufren alucinaciones tienen también mayor cantidad de pensamientos intrusivos, y experimentan éstos como más angustiantes, incontrolables e inaceptables que los pacientes que no tenían alucinaciones y participantes sanos. Según el modelo propuesto por este autor, las

creencias metacognitivas acerca de la incontrolabilidad y aceptabilidad de los propios pensamientos juegan un papel fundamental en la aparición de las alucinaciones. Si una persona tiene creencias metacognitivas del tipo “no debería tener pensamientos desagradables”, o “debo controlar mi propio pensamiento”, la aparición de determinados pensamientos intrusivos creará un estado de disonancia cognitiva, que generará malestar. Las personas reducen esta disonancia atribuyendo los pensamientos a una fuente externa.

Desde nuestro punto de vista, las alteraciones en procesos inhibitorios intencionales provocarían una mayor frecuencia de pensamientos intrusivos, mientras que la disonancia entre estos pensamientos y determinados esquemas cognitivos haría que estos pensamientos se experimenten como voces externas al individuo. Además, los esquemas cognitivos (relacionados con la controlabilidad y aceptabilidad de los propios pensamientos) producirían la tendencia o sesgo a atribuir a fuentes externas los propios eventos mentales, responsable del rendimiento observado de los pacientes alucinadores en las tareas de monitorización de la fuente.

IV. Implicaciones:

IV. a. Implicaciones: ¿qué nos aportan estos resultados acerca del funcionamiento cognitivo normal?

Discusión general

El estudio de las alteraciones cognitivas en individuos con determinados trastornos puede ayudarnos a entender el funcionamiento cognitivo normal. Por ejemplo, Anderson (2003; Anderson y Levy, en prensa) ha propuesto que el efecto de olvido inducido por la recuperación es consecuencia de la actuación de mecanismos generales de control inhibitorio. Según este autor, los procesos de control ejecutivo implicados en la supresión de respuestas predominantes se ponen en marcha también durante la recuperación en memoria, con el objetivo de reducir la interferencia de elementos competidores.

Sin embargo, no todos los datos apoyan esta propuesta. Por ejemplo, se ha encontrado un efecto RIF intacto en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Moulin, Perfect, Conway, North, Jones y James, 2002), o en pacientes con daño cerebral en lóbulos frontales (Conway y Fthenaki, 2003). Estas poblaciones tienen déficits en procesos de control ejecutivo, por lo que la observación de un efecto RIF normal se ha considerado como evidencia de que el olvido inducido por la recuperación refleja la actuación de procesos inhibitorios automáticos, y no de control ejecutivo.

Sin embargo, nuestros datos revelan que una población con conocidos déficits en procesos ejecutivos no muestran efecto RIF, lo que apoya la idea de que este efecto se debe a la actuación de procesos de control ejecutivo. Aunque consideramos, siguiendo a Anderson y

Discusión general

Levy (en prensa), que problemas metodológicos pueden explicar el hallazgo de un efecto RIF normal en pacientes con déficits ejecutivos en estudios previos, es necesario explorar esta posibilidad en futuras investigaciones.

Esta cuestión nos conduce a otra más general: ¿podemos hablar de múltiples procesos controlados inhibitorios, o de un mecanismo central de control inhibitorio, que puede afectar a distintas representaciones? Salamé y Danion (2007) han encontrado que pacientes esquizofrénicos presentan dificultades para inhibir respuestas predominantes en una tarea de generación aleatoria, pero un patrón normal de supresión intencional de recuerdos en la tarea pensar-no pensar (Think-NoThink, TNT). Estos resultados sugerirían que no existe un déficit general inhibitorio en la esquizofrenia, sino déficits específicos.

Sin embargo, nuestros datos revelan dificultades en el control inhibitorio en la esquizofrenia independientemente de la tarea (RIF, DF y actualización) y del sistema de memoria implicado (únicamente no encontramos alteraciones generales inhibitorias en la tarea de interferencia palabra-dibujo, pero esta tarea no requiere procesos de control, sino procesos inhibitorios de tipo automático). Por tanto, apoyan la hipótesis de un deterioro amplio en la función ejecutiva en la esquizofrenia, que incluye dificultades en el control inhibitorio.

Discusión general

Finalmente, existe controversia acerca de si la supresión intencional en memoria (por ejemplo, la provocada por la tarea de olvido dirigido), y la inhibición producida por la recuperación selectiva de información en memoria, son procesos similares. Teniendo en cuenta lo mencionado previamente, consideramos que la inhibición producida por la recuperación es un proceso de control inhibitorio, mientras que la supresión intencional de recuerdos requiere la puesta en marcha de ese proceso de control inhibitorio de forma intencionada. Los procesos de control inhibitorio pueden ponerse en marcha de forma automática, y sin consciencia por parte del individuo, en ocasiones en las que es necesario inhibir información competidora o interferente (como en el caso del RIF). Esto no significa que los procesos sean en sí automáticos, ya que son procesos de control que consumen recursos cognitivos. En otras ocasiones, los procesos de control inhibitorio se pueden movilizar intencionadamente por el individuo para suprimir la información competidora y facilitar el recuerdo de la información relevante (sería el caso del DF). El hallazgo de un déficit general en el grupo de pacientes en las tareas RIF indica que el control inhibitorio se halla comprometido de forma general en la esquizofrenia, mientras que la acentuación del déficit en las tareas DF y actualización en los pacientes con alucinaciones sugiere que es la implementación de la intención de suprimir lo que está ligado específicamente a las alucinaciones. Es decir, es posible que los pacientes

que sufren alucinaciones tengan una dificultad específica para poner en funcionamiento mecanismos de supresión de forma intencionada o voluntaria.

IV. b. Implicaciones: acerca de las bases neurales de la enfermedad.

El estudio de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia también ofrece importantes claves acerca de las bases cerebrales del trastorno, ya que es más fácil explorar la relación entre funcionamiento cerebral y procesos cognitivos que entre éste y la variada y fluctuante sintomatología que caracteriza al trastorno.

En los últimos años, gran cantidad de estudios han descrito diferencias en el funcionamiento cerebral de esquizofrénicos comparados con individuos sanos. Un resultado bastante consistente es el hallazgo de disfunciones en el funcionamiento de los lóbulos frontales. Estudios de neuroimagen funcional han mostrado una reducción en la activación en la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) durante la realización de tareas que implican procesos ejecutivos (Perlstein y col., 2001).

Estudios electrofisiológicos (Johansson, Aslan, Bäuml, Gäbel y Mecklinger, 2007) han mostrado que ciertos patrones de activación en zonas prefrontales están relacionados con el efecto RIF. Igualmente, Anderson, Ochsner, Kuhl, Cooper, Robertson, Gabrieli, Glover y Gabrieli (2004) han encontrado que la supresión de representaciones en memoria está asociada a un aumento

Discusión general

de la activación cerebral en la corteza prefrontal dorsolateral. Por tanto, las alteraciones inhibitorias evidenciadas por una disminución del efecto RIF en la esquizofrenia podrían deberse a alteraciones en el DLPFC, confirmando la idea de que regiones cerebrales comunes se encargan de procesos de control ejecutivo, como la supresión de acciones no deseadas, y la inhibición de representaciones mentales en memoria.

Varios estudios han revelado también patrones de conexiones anormales entre las zonas prefrontales y otras áreas cerebrales, tanto corticales como subcorticales (Salgado-Pineda, Caclin, Baeza, Junqué, Bernardo, Blin y Fonlupt, 2007). De hecho, la complejidad de las alteraciones observadas en la esquizofrenia ha llevado a distintos autores a proponer que éstas son el resultado de alteraciones en las conexiones entre distintas regiones cerebrales, más que de alteraciones localizadas en regiones concretas.

Hemsley (2005; Gray, Feldon, Rawlins, y Smith, 1991) han propuesto que en la esquizofrenia se produce una disfunción en el control que el hipocampo ejerce sobre el sistema dopaminérgico mesolímbico. En individuos sanos, este sistema proporciona significado o saliencia a determinados estímulos, de modo que pasan de tener una representación neutra a adquirir una valencia positiva o negativa. El resultado de una disfunción en este sistema es un incremento en la transmisión de dopamina que

Discusión general

puede provocar que estímulos o eventos irrelevantes adquieran significado y valencia emocional.

Se ha propuesto (Broome, Woolley, Tabraham Johns, Bramon, Murray, Pariente, McGuire y Murria, 2005) que este incremento en la transmisión dopaminérgica mesolímbica es el equivalente biológico de la “disfunción cognitiva básica” en la esquizofrenia. En general, los individuos sólo son conscientes de aquellos eventos internos y externos a los que prestan atención. Dado que la saliencia de los estímulos se ve influida por la dopamina, un incremento de la actividad dopaminérgica podría provocar que estímulos neutros o irrelevantes reciban atención, y entren en consciencia. Esto provocaría un aumento de las intrusiones cognitivas, y la evaluación de estas intrusiones daría lugar a algunos síntomas psicóticos.

Estas ideas concuerdan con nuestros resultados acerca de alteraciones en el control inhibitorio en la esquizofrenia. Las dificultades inhibitorias producirían que eventos mentales irrelevantes y/o neutros accedan a procesamiento consciente, y den lugar a intrusiones cognitivas. Esto, a su vez, puede dar lugar a distintos fenómenos psicóticos. Si los esquemas cognitivos del individuo y las intrusiones entran en disonancia, darán lugar a que éstas sean experimentadas en forma de voces. Las representaciones mentales que entran en consciencia pueden adquirir un significado especial para el individuo, dando lugar a las creencias delirantes. Finalmente, las

intrusiones frecuentes pueden dificultar que el pensamiento siga un objetivo, dando lugar al lenguaje desorganizado. Por tanto, la existencia de alteraciones inhibitorias y disfunciones dopaminérgicas permiten explicaciones consistentes entre sí del mismo fenómeno a distintos niveles: a nivel cognitivo y a nivel biológico.

IV. c. Implicaciones: acerca del tratamiento y rehabilitación.

Diversos estudios han puesto de manifiesto la relación estrecha entre limitaciones cognitivas y funcionamiento global (social, ocupacional y laboral) a largo plazo (Green, 1996; Green, Kern y Heaton, 2004). Esto ha provocado que en los últimos años los esfuerzos terapéuticos incluyan programas dirigidos a reducir o paliar los déficits cognitivos.

Sin embargo, la mayoría de estos programas son exportados del área de la rehabilitación del daño cerebral, o programas de estimulación cognitiva generales, que se dirigen al entrenamiento en un amplio rango de funciones cognitivas. El descubrimiento de déficits específicos en la esquizofrenia, algunos de ellos presentes sólo en subgrupos de pacientes con determinada sintomatología, plantea la necesidad de desarrollar programas dirigidos específicamente a la rehabilitación de las funciones deficitarias. Además, los programas deben estar basados en modelos teóricos acerca del funcionamiento cognitivo

Discusión general

normal, y en la evidencia disponible acerca de las disfunciones cognitivas en el trastorno.

Un programa que se ajusta a estas necesidades es el programa de rehabilitación cognitiva (*Cognitive Remediation Therapy, CRP*) desarrollado por Wykes y col., (2003), ya que parte de un análisis del funcionamiento cognitivo normal, y de los procesos específicos alterados, desde la psicología cognitiva experimental. Además, enfatiza la importancia de la evaluación inicial para decidir la inclusión de los ejercicios en el programa, que siempre se lleva a cabo de forma individual. Aunque el diseño del programa es individualizado, enfatiza la necesidad de intervenir sobre las funciones ejecutivas, y de entrenar explícitamente la metacognición, para facilitar la generalización desde las tareas de entrenamiento a situaciones de la vida cotidiana. Varios estudios han demostrado la eficacia de este programa para mejorar la memoria de trabajo (incluyendo las funciones ejecutivas) y el funcionamiento social (Penadés, Catalán, Salamero, Boget, Puig, Guarch y Gastó, 2006; Wikes y col., 2003), aunque su efecto sobre la sintomatología es más controvertido.

Por tanto, los resultados son prometedores acerca de la posibilidad de modificar los déficits cognitivos en la esquizofrenia, con la consecuente mejoría en algunos índices de funcionamiento más generales. Teniendo en cuenta los resultados del presente estudio, sería de interés el desarrollo y evaluación de programas dirigidos a

mejorar el control inhibitorio. Igualmente, sería interesante comprobar si es posible el entrenamiento en la supresión intencionada de eventos mentales, y si una mejoría en esta habilidad interacciona con los resultados de la terapia cognitiva dirigida a modificar las atribuciones que el individuo hace acerca de sus alucinaciones. Finalmente, se podría explorar si los procesos inhibitorios semánticos son susceptibles de mejorar a través de programas de entrenamiento.

IV. d. Implicaciones: acerca de la comprensión a nivel fenomenológico de la enfermedad.

El acercamiento de la Psicología a la esquizofrenia ha sido relativamente tardío. La razón fundamental es la consideración de este trastorno como cualitativamente diferente del funcionamiento normal del individuo. Por ejemplo, tradicionalmente los delirios han sido descritos como creencias rígidas e incuestionables, que no pueden ser modificadas mediante argumentos o discusión verbal. Esta consideración ha provocado que durante años no se considerasen objeto de psicoterapia. Sin embargo, hoy en día sabemos que las creencias básicas de cualquier individuo son muy resistentes al cambio, debido a una serie de sesgos de razonamiento que han sido estudiados en paradigmas experimentales desde la psicología. De igual modo, las creencias delirantes son difíciles de modificar, pero no son totalmente inmodificables. Hoy en día no existe ninguna evidencia a favor de una

Discusión general

discontinuidad entre los procesos de razonamiento implicados en las creencias delirantes y otro tipo de creencias.

Esta idea tiene una importante repercusión en la práctica clínica, ya que si consideramos los delirios como creencias irrefutables, no nos plantearemos ponerlos en duda, y ni siquiera intentaremos su modificación a través del debate con el paciente. Sin embargo, si consideramos los delirios como creencias irracionales y disfuncionales, que pueden variar en el nivel de convicción con el que son mantenidas, es posible plantearse su abordaje psicoterapéutico. Y esto provoca un cambio en la “visión” que tenemos del paciente. En el momento en el que comenzamos a discutir sus creencias delirantes, encontramos normalmente a pacientes que ofrecen evidencia a favor de sus creencias, que las defienden mediante argumentos verbales, y que son capaces de dudar, de variar su convicción, y de plantearse la posibilidad de estar equivocados. De hecho, hoy en día se están aplicando con éxito técnicas cognitivas para el tratamiento de delirios y alucinaciones.

Este ejemplo se puede aplicar al resto de síntomas psicóticos. Si conocemos las alteraciones inhibitorias que contribuyen a la aparición de síntomas tan llamativos como las alucinaciones o la desorganización del pensamiento, podremos entender mejor estas manifestaciones. Conocer las bases de los síntomas psicóticos aleja el mito de misterio que con frecuencia los

Discusión general

rodea, y los convierte en fenómenos más cercanos, más comprensibles desde nuestro propio funcionamiento mental, y más abordables. No existe una diferencia abismal entre un paciente esquizofrénico y un individuo “sano”, y la línea que separa la “locura” de la “cordura” es más sutil de lo que siempre habíamos creído.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referencias bibliográficas

- Addington, J., Brookes, B. L. y Addington, D. (2003). Cognitive functioning in first episode psychosis: initial presentation. *Schizophrenia Research*, 62, 59-64.
- Addington, J., Saeedi, H., y Addington, D. (2005). The course of cognitive functioning in first episode psychosis: Changes over time and impact on outcome. *Schizophrenia Research*, 78, 35-43.
- AhnAllen, C. G., Nestor, P. G., McCarley, R. W., y Shenton, M. E. (2007). The role of retrieval inhibition in the associative memory impairment of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 150, 43-50.
- Alario, F.X., Segui, J., y Ferrand, L. (2000). Semantic and associative priming in picture naming. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 53A3, 741-764.
- Aleman, A., Hijman, R., de Hann, E. H. F., y Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1358-1366.
- Allen, D. N., Goldstein, G. y Warnick, E. (2003). A consideration of neuropsychologically normal schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 56-63.
- Allen, P. P., Johns, L. C., Fu, C. H. Y., Broome, M. R., Vythelingum, G. N., y McGuire, P. K. (2004). Misattribution of external speech in patients with hallucinations and delusions. *Schizophrenia Research*, 69, 277-287.

Referencias bibliográficas

- Aloia, M.S., Gourovitch, M.L., Missar, D., Pickar, D., Weinberber, D.R., & Goldberg, T.E. (1998). Cognitive substrates of thought disorder, II: Specifying a candidate cognitive mechanism. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1677-1684.
- Anderson, M. C. (2003). Rethinking interference theory: Executive control and the mechanisms of forgetting. *Journal of Memory and Language*, 49, 415-445.
- Anderson, M. C., y Bell, T. (2001). Forgetting our facts: The role of inhibitory processes in the loss of propositional knowledge. *Journal of Experimental Psychology: General*, 130, 544-570.
- Anderson, M. C, Bjork, R. A., y Bjork, E. L. (1994). Remembering can cause forgetting: Retrieval dynamics in long-term memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 20, 1063-1087.
- Anderson, M. C. y Levy, B. J. (en prensa). Theoretical issues in inhibition: insights from research on human memory. Por aparecer en D. Gorfein y C. MacLeod (Eds.). *Inhibition in Cognition*.
- Anderson, M. C., Ochsner, K. N., Kuhl, B., Cooper, J., Robertson, E., Gabrieli, S. W., Glover, G. H., y Gabrieli, J. D. E. (2004). Neural systems underlying the suppression of unwanted memories. *Science*, 303, 232-235.
- Andreasen, N. C. (2000). Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Research Reviews*, 31, 106-112.

Referencias bibliográficas

- Andreasen, N. C., y Olsen, S. (1982). Negative versus positive schizophrenia: definition and validation. *Archives of General Psychiatry*, 39, 789-794.
- Babin, S. L., Wassef, A. A., y Sereno, A. B. (2007). Schizophrenic patients exhibit hyper-reflexivity in a semantic categorical priming task. *Journal of Neurolinguistics*, 20, 197-220.
- Badcock, J. C., Waters, F. A. V., y Maybery, M. (2007). On keeping (intrusive) thoughts to one's self: Testing a cognitive model of auditory hallucination. *Cognitive Neuropsychiatry*, 12, 78-89.
- Baddeley, A. (1986). *Working memory*. Clarendon Press. Oxford.
- Bajo, M.T., Cañas, J.J., Gonzalvo, P., y Gómez-Ariza, C.J. (1999). Changes in categorization as a function of expertise and the context in elementary mechanics. En Kayser, D., Svosniadou, S. (Eds.), *Modelling Changes in Understanding*. Capítulo 1, pp. 22-43. Elseviere Science.
- Bajo, M.T., Puerta-Melguizo, M.C. y Macizo, P. (2003). The locus of semantic interference in picture naming. *Psicológica*, 24, 31-55.
- Barch, D. M., Cohen, J. D., Servan-Schreiber, D., Steingard, S., Steinhauer, S. S., y Kammen, D. P. (1996). Semantic Priming in Schizophrenia: An Examination of Spreading Activation Using Word pronunciation and Multiple SOAs. *Journal of Abnormal Psychology*, 105 (4), 592-601.

Referencias bibliográficas

- Barrera, A., McKenna, P. J., y Berrios, G. E. (2005). Formal thought disorder in schizophrenia: an executive or a semantic deficit? *Psychological Medicine*, 35, 121-132.
- Bentall, R. P. (1990). The illusion of reality: A review and integration of psychological research on hallucinations. *Psychological Bulletin*, 107, 82-95.
- Bleuler, E. (1911). *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. International Universities Press. New York.
- Bramon, E., McDonald, C., Croft, R. J., Landau, S., Filbey, F., Gruzelier, J. H., Sham, P. C., Frangou, S., y Murray, R. M. (2005). Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study. *NeuroImage*, 27, 960-968.
- Brébion, G., Amador, X., Smith, M. J., y Gorman, J. M. (1998). Memory impairment and schizophrenia: the role of processing speed. *Schizophrenia Research*, 30, 31-39.
- Brébion, G., Amador, X., David, A., Malaspina, D., Sharif, Z., y Gorman, J. M. (2000). Positive symptomatology and source-monitoring failure in schizophrenia – an analysis of symptom-specific effects. *Psychiatry Research*, 95, 119-131.
- Broome, M. R., Woolley, J. B., Tabraham, P., Johns, L. C., Bramon, E., Murray, G. K., Pariante, C., McGuire, P. K., y Murray, R. M. (2005). What causes the onset of psychosis? *Schizophrenia Research*, 79, 23-34.

Referencias bibliográficas

- Bryson, G., y Bell, M. D. (2003). Initial and final work performance in schizophrenia: cognitive and symptom predictors. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 191, 87-92.
- Brunelin, J., Combris, M., Poulet, E., Kallel, L., D'Amato, T., Dalery, J., y Saoud, M. (2006). Source monitoring deficits in hallucinating compared to non-hallucinating patients with schizophrenia. *European Psychiatry*, 21, 259-261.
- Calloway, D., y Naghdi, S. (1982). An information processing model for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 39, 339-347.
- Chapman, L. J., y Chapman, J. P. (1973). Problems in the measurement of cognitive deficit. *Psychological Bulletin*, 79, 380-385.
- Chapman, L. J., y Chapman, J. P. (1978). The measurement of differential deficit. *Journal of Psychiatric Research*, 14, 303-311.
- Cohen, J. D., y Servan-Schreiber, D. (1992). Context, Cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychological Review*, 99, 45-77.
- Conklin, H. M., Curtis, C. E., Calkins, M. E., e Iacono, W. G. (2005). Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light on etiology. *Neuropsychologia*, 43, 930-942.

Referencias bibliográficas

- Conway, M. A., y Fthenaki, A. (2003). Disruption of inhibitory control of memory following lesions to the frontal and temporal lobes. *Cortex*, 39, 667-686.
- Crow, T. J. (1980). Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *British Medical Journal*, 280, 66-68.
- Dempster, F. N. (1992). The rise and fall of the inhibitory mechanism: Toward a unified theory of cognitive development and aging. *Developmental Review*, 12, 45-75.
- Donohoe, G., Reilly, R., Clarke, S., Meredith, S., Green, B., Morris, D., Gill, M., Corvin, A., Garavan, H., y Robertson, I. H. (2006). Do antisaccade deficits in schizophrenia provide evidence of a specific inhibitory function? *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 901-906.
- Elvevag, B., Storms, G., Heit, E., y Goldberg, T. (2005). Category content and structure in schizophrenia: An evaluation using the instantiation principle. *Neuropsychology*, 19, 371-380.
- Ensum, I., y Morrison, A. P. (2003). The effects of focus of attention on attributional bias in patients experiencing auditory hallucinations. *Behaviour Research and Therapy*, 41, 895-907.
- Faraone, S. V., Chen, W. J., Goldstein, J. M., y Tsuang, M. T. (1994). Gender differences in age at onset of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 164, 625-629.

Referencias bibliográficas

- Fey, E. (1951). The performance of young schizophrenics and young normals on the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Consulting Psychology*, 15, 311-319.
- Friedman, N. P., y Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: a latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology: General*, 133, 101-135.
- Frith, C. D. (1979). Consciousness, information processing and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 134, 225-235..
- Gold, J. M. (2004). Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72, 21-28.
- Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P, O'Leary, D. S. y Andreasen, N. C. (1999). Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1342-1348.
- Goldberg, T.E., Aloia, M.S., Gourovitch, M.L., Missar, D., Pickar, D., & Weinberger, D.R. (1998). Cognitive Substrates of Thought Disorder, I: The Semantic System. *American Journal of Psychiatry*, 155 12, 1671-1676.
- Goldman-Rakic, P. S. (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry Clinical NeuroScience*, 6, 348-357.
- Gómez-Ariza, C. J., Lechuga, M. T., Pelegrina, S., y Bajo, M. T. (2005). Retrieval-induced forgetting in recall

Referencias bibliográficas

- and recognition of thematically related and unrelated sentences. *Memory and Cognition*, 33, 1431-1441.
- Gooding, D. C., y Tallent, K. A. (2004). Nonverbal working memory deficits in schizophrenia patients: Evidence of a supramodal executive processing deficit. *Schizophrenia Research*, 68, 189-201.
- Gouzoulis-Mayfrank, D., Voss, T., Mörth, D., Thelen, B., Spitzer, M., & Meincke, U., (2003). Semantic hyperpriming in thought-disordered patients with schizophrenia: state or trait? A longitudinal investigation. *Schizophrenia Research*, 65, 65-73.
- Gray, J. A., Feldon, J., Rawlins, J. N. P., Smith, A. D. (1991). The Neuropsychology of schizophrenia. *Behavioural and Brain Sciences*, 18, 617-680.
- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 153, 321-330.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., y Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophrenia Bulletin*, 26, 119– 136.
- Green, M. F., Kern, R. S., y Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia Research*, 72, 41-51.

Referencias bibliográficas

- Hartman, M., Steketee, M. C., Silva, S., Lanning, K., y Andersson, C. (2003). Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia: the role of working memory. *Schizophrenia Research*, 63, 201-217.
- Harvey, P. D., y Keefe, R. S. E. (2001). Studies of cognitive change with treatment in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158, 176-184.
- Heaton, R. K., Gladsjo, J. A., Palmer, B. W., Kuck, J., Marcotte, T. D., y Jeste, D. V. (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58, 24-32.
- Heinrichs, R. W., y Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 426-445.
- Hemsley, D. R. (1987). An experimental psychological model for schizophrenia. En Huber, G. (Ed.), *Idiopathische Psychosen*. Schattauer, Stuttgart, págs 111-127.
- Hemsley, D. R. (2005). The development of a cognitive model of schizophrenia: Placing it in context. *NeuroScience and Biobehavioral Reviews*, 29, 977-988.
- Hogarty, G. E., Flesher, S., Ulrich, R., Carter, M., Greenwald, D., Pogue-Geile, M., Kechavan, M., Cooley, S., DiBarry, A. L., Garrett, A., Parepally, H., y Zoretich, R. (2004). Cognitive Enhancement Therapy for Schizophrenia: Effects of a 2-Year

Referencias bibliográficas

- Randomized Trial on Cognition and Behavior. *Archives of General Psychiatry*, 61, 866-876.
- Hugué, E., Picó, N., Soriano, C., Castellví, M., Júlvez, J., Roig, T., y Salamero, M. (2001). Test de Stroop y esquizofrenia. *Revista de Psiquiatria de la Facultad de Medicina de Barcelona*, 28, 91-98.
- Johansson, M., Aslan, A., Bäuml, K-H., Gäbel, A., y Mecklinger, A. (2007). When remembering causes forgetting: electrophysiological correlates of retrieval-induced forgetting. *Cerebral Cortex*, 17, 1335-1341.
- Johns, L. C., Cannon, M., Singleton, N., Murray, R. M., Farrell, M., Brugha, T., Bebbington, P., Jenkins, R., y Meltzer, H. (2004). Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in the British population. *British Journal of Psychiatry*, 185, 298-305.
- Johns, L. C., y van Os, J. (2001). The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clinical Psychological Review*, 21, 1125-1141.
- Johnson, S. K., y Anderson, M. C. (2004). The role of inhibitory control in forgetting semantic knowledge. *Psychological Science*, 15, 448-453.
- Johnson, M. K., Hashtroudi, S., y Lindsay, D. S. (1993). Source monitoring. *Psychological Bulletin*, 114, 3-28.
- Jonides, J. y Nee, D. E. (2005). Assessing dysfunction using refined cognitive methods. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 823-829.

Referencias bibliográficas

- Joyce, E., y Huddy, V. (2004). Defining the cognitive impairment in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 34, 1151-1155.
- Keefe, R. S. E., Perkins, D. O., Gu, H., Zipurski, R. B., Christensen, B. K., y Lieberman, J. A. (2006). A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 88, 26-35.
- Kerns, J.G., y Berenbaum, H. (2002). Cognitive Impairments associated with formal thought disorder in people with schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 111, 211-224.
- Kiang, M., Kutas, M., Light, G. A., y Braff, D. L. (2007). Electrophysiological insights into conceptual disorganization in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 92, 225-236.
- Kim, J., Glahn, D. C., Nuechterlein, K. H., y Cannon, T. D. (2004). Maintenance and manipulation of information in schizophrenia: further evidence for impairment in the central executive component of working memory. *Schizophrenia Research*, 68, 173-187.
- Knight, R. A., y Silverstein, S. M. (2001). A process-oriented approach for averting confounds resulting from general performance deficiencies in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 110, 15-30.

Referencias bibliográficas

- Kraepelin, E. (1893). *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 6^a ed. Leipzig Johann Barth.
- Kring, A.M., Barret, L.F., y Gard, D.E. (2003). On the broad applicability of the affective circumplex: Representations of affective knowledge among schizophrenia patients. *Psychological Science*, 14 (3), 207-214.
- Kurtz, M. M., Moberg, P. J., Ragland, J. D., Gur, R. C., y Gur, R. E. (2005). Symptoms Versus Neurocognitive Test Performance as Predictors of Psychosocial Status in Schizophrenia: A 1- and 4-Year Prospective Study. *Schizophrenia Bulletin*, 31 (1), 167-174.
- Kutas, M., y Federmeier, K. D. (2000). Electrophysiology reveals semantic memory use in language comprensión. *Trends in Cognitive Science*, 4, 463-470.
- Lecardeur, L., Giffard, B., Laisney, M., Brazo, P., Delamillieure, P., Eustache, F., y Dollfus, S. (2007). Semantic hyperpriming in schizophrenic patients: Increased facilitation or impaired inhibition in semantic association processing ? *Schizophrenia Research*, 89, 243-250.
- Lechuga, M. T., Moreno, V., Pelegrina, S., Gómez-Ariza, C. J., y Bajo, M. T. (2006). Age differences in memory control: Evidence from updating and retrieval-practice tasks. *Acta Psychologica*, 123, 279-298.

Referencias bibliográficas

- Leeson, V. C., McKenna, P. J. y Laws, K. R. (2005). Storage and access procedures in schizophrenia: Evidence for a two phase model of lexical impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27, 700-710.
- Li, C-S., R., (2004). Do schizophrenia make more perseverative than non-perseverative errors on the Wisconsin Card Sorting Test? A meta-analytic study. *Psychiatry Research*, 129, 179-190.
- López-Frutos, J. M., y Ruiz-Vargas, J. M. (1999). Presencia de alucinaciones y déficit en monitorización de las fuentes de los recuerdos en la esquizofrenia. *Archivos de Neurología*, 62 , 313-333.
- MacDonald, A. W., y Carter, C. S. (2002). Cognitive experimental approaches to investigating impaired cognition in schizophrenia: a paradigm shift. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24, 7, 873, 882.
- Manschreck, T. C., Maher, B. A., Milavetw, J. J., Ames, D., Weisstern, C. C., y Schneyer, M. K. (1988). Semantic priming in thought disordered schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 1, 61-66.
- Mathalon, D. H., Faustman, W. O., y Ford, F. M. (2002). N400 and automatic semantic processing abnormalities in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 59, 641-648.
- Matsui, M. Yuuki, H., Kato, K., y Kurachi, M. (2006). Impairment of memory organization in patients with

Referencias bibliográficas

- schizophrenia or schizotypal disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 750-754.
- Milev, P., Beng-Choon, H., Arndt, S., & Andreasen, N. C. (2005). Predictive Values of Neurocognition and Negative Symptoms on Functional Outcome in Schizophrenia: A Longitudinal First-Episode Study With 7-Year Follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 162 (3), 495-506.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., y Howerter, A. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49-100.
- Moritz, S., Woodward, T. S., Küppers, D., Lausen, A, & Schickel, M. (2002). Increased automatic spreading of activation in thought-disordered schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 59 (2-3), 181-186.
- Morrison, A. P. (2001). The interpretation of intrusions in psychosis: an integrative cognitive approach to psychotic symptoms. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 29, 257-276.
- Morrison, A. P., y Baker, C. A. (2000). Intrusive thoughts and auditory hallucinations: a comparative study of intrusions in psychosis. *Behaviour Research and Therapy*, 38, 1097-1106.
- Moulin, C. J. A., Perfect, T. J., Conway, M. A., North, A. S., Jones, R. W., y James, N. (2002). Retrieval-

Referencias bibliográficas

- induced forgetting in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 40, 862-867.
- Nestor, P. G., Piech, R., Allen, C., Niznikiewicz, M., Shenton, M., y McCarley, R. W. (2005). Retrieval-induced forgetting in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 75, 199-209.
- Niendam, T. A., Bearden, C. E., Rosso, I. M., Sánchez, L. E., Hadley, T., Nuechterlein, K. H., y Cannon, T. D. (2003). A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. *American Journal of Psychiatry*, 160, 2060-2062.
- Nieuwenstein, M. R., Aleman, A., y de Haan, E. H. F. (2001). Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. *Journal of Psychiatry Research*, 35, 119-125.
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: Views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, 126, 220-246.
- Norman, D. A., y Shallice, T. (1980). *Attention to Action: Willed and automatic control of behaviour: WCSD CHIP Report*. San Diego, Universidad de California.
- Palladino, P., Cornoldi, c., De Beni, R. y Pazzaglia, F. (2001). Working memory and updating processes in

Referencias bibliográficas

- reading comprehension. *Memory and Cognition*, 29, 344-354.
- Park, S., Püschel, J., Sauter, B. H., Rentsch, M., y Hell, D. (1999). Spatial Working Memory deficits and clinical symptoms in schizophrenia: a 4-month follow-up study. *Biological Psychiatry*, 46, 392-400.
- Park, S., Püschel, J., Sauter, B. H., Rentsch, M., y Hell, D. (2002). Spatial selective attention and inhibition in schizophrenia patients during acute psychosis and at 4-month follow-up. *Biological Psychiatry*, 51, 498-506.
- Penadés, R., Catalán, R., Salamero, M., Boget, T., Puig, O., Guarch, J., y Gastó., C. (2006). Cognitive Remediation Therapy for outpatients with chronic schizophrenia: A controlled and randomized study. *Schizophrenia Research*, 87, 323-331.
- Perlstein, W. M., Carter, C. S., Noll, D. C., y Cohen, J. D. (2001). Relation of Prefrontal Cortex dysfunction to Working Memory and symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1105-1113.
- Perlstein, W. M., Dixit, N. K., Carter, C. S., Noll, D. C., y Cohen, J. D. (2003). Prefrontal Cortex dysfunction mediates deficits in Working Memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 53, 25-38.
- Perry, W., Heaton, R. K., Potterat, E., Roebuck, T., Minassian, A., y Braff, D. L. (2001). Working memory in schizophrenia: transient “online” storage

Referencias bibliográficas

- versus executive functioning. *Schizophrenia Bulletin*, 27, 157-176.
- Peters, E. R., Pickering, A. D., Kent, A., Glasper, A., Irani, M., David, A. S., Day, S., y Hemsley, D. R. (2000). The relationship between Cognitive Inhibition and psychotic symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 3, 386-395.
- Phillips, T. J., James, A. C. D., Crow, T. J., y Collinson, S. L. (2004). Semantic fluency is impaired but phonemic and design fluency are preserved in early-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 70, 215-222.
- Pilling, S., Bebbington, P., Kuipers, E., Garety, J., Geddes, J., Martindale, B., Orbach, G., y Morgan, C. (2002). Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychological Medicine*, 32, 783-791.
- Prescott, T. J., Newton, L. D., Mir, N. U., Woodruff, P. W. R., y Parks, R. W. (2006). A new dissimilarity measure for finding semantic structure in category fluency data with implications for understanding memory organization in schizophrenia. *Neuropsychology*, 20, 685-699.
- Prouteau, A., Verdoux, H., Briand, C., Lesage, A., Lalonde, P., Nicole, L., Reinhartz, D., y Stip, E. (2005). Cognitive predictors of psychosocial functioning outcome in schizophrenia: A follow-up study of

Referencias bibliográficas

- subjects participating in a rehabilitation program. *Schizophrenia Research*, 77, 343– 353.
- Rossell, S.L., Rabe-Hesketh, S., Shapleske, J., y David, A. S. (1999). Is Semantic Fluency Differentially Impaired in Schizophrenic Patients with Delusions?. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21, 629-642.
- Rossell, S. L., y David, A. S. (2006). Are semantic deficits in schizophrenia due to problems with access or storage? *Schizophrenia Research*, 82, 121,134.
- Rössler, W., Riecher-Rössler, A., Angst, J., Murray, R., Gamma, A., Eich, D., van Os, J., y Gross, V. A. (2007). Psychotic experiences in the general population: A twenty-year prospective community study. *Schizophrenia Research*, 92, 1-14.
- Ruiz-Vargas, J. M. (1983). Evaluación del déficit cognitivo esquizofrénico. En Fernández-ballesteros, R. y Carboles, J. A. I., *Evaluación conductual. Metodología y aplicaciones*. Ediciones Pirámide. Madrid.
- Rund, B. R. (1998). A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 425-435.
- Salamé, P., y Danion, J. M. (2007). Inhibition of inappropriate responses is preserved in the think-no-think and impaired in the random number generation tasks in schizophrenia. *Journal of the*

Referencias bibliográficas

- International Neuropsychological Society*, 13, 277-287.
- Salgado-Pineda, P., Caclin, A., Baeza, I., Junqué, C., Bernardo, M., Blin, O., y Fonlupt, P. (2007). Schizophrenia and frontal Cortex: Where does it fail?. *Schizophrenia Research*, 91, 73-81.
- Sartorius, N., Jablensky, A., y Korten. (1986). Early manifestations and first contact incidence of schizophrenia in different cultures: a preliminary report on the evaluation of the WHO collaborative study in the determinants of outcome of severe mental disorders, *Psychological Medicine*, 16, 909, 928.
- Schneider, K. (1959). *Clinical psychopathology*. Grune and Stratton, Nueva Cork.
- Schneider, W., y Shiffrin, R. M. (1977). Controlled and automatic human information processing. Detection, search, and attention. *Psychological Review*, 84, 1-66.
- Schvaneveldt, R. W., Meyer, D. E., y Becker, C. A. (1976). Lexical ambiguity, semantic context, and visual word recognition. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 2, 243-256.
- Sharma, T. (1999). Cognitive effects of conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 174, 44-51.

Referencias bibliográficas

- Segarra, R., Gutiérrez, M., y Eguíluz, I. (2005). Curso y pronóstico de la esquizofrenia: de los primeros episodios a los estados de defecto. En Vallejo, J., y Leal, C., *Tratado de Psiquiatría* (Volumen I). Psiquiatría Editores. Barcelona.
- Silver, H., Feldman, P., Bilker, W., y Gur, R. C. (2003). Working Memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1809-1816.
- Sitskoorn, M. M., Aleman, A., Ebisch, S. J. H., Appels, M. C. M., y Kahn, R. S. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 71, 285-295.
- Spitzer, M. (1997). A cognitive neuroscience view of schizophrenic thought disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 29-50.
- Spitzer, M., Braun, U. Hermle, L., & Maier, S. (1993). Associative Semantic Network Dysfunction in Thought-Disordered Schizophrenic Patients: Direct Evidence from Indirect Semantic Priming. *Biological Psychiatry*, 34, 864-877.
- Stirling, J. Hellewell, J., Blakey, A., y Deakin, W. (2006). Thought disorder in schizophrenia is associated with both executive dysfunction and circumscribed impairments in semantic function. *Psychological Medicine*, 36, 475-484.

Referencias bibliográficas

- Tipper, S. P. (1985). The negative priming effect: Inhibitory priming by ignored objects. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 37A, 571-590.
- Townsend, L. A., Malla, A. K. y Norman, R. M. G. (2001). Cognitive function in stabilised first-episode psychosis patients. *Psychiatry Research*, 104, 119-131.
- Twamley, E. W., Palmer, B. W., Jeste, D. V., Taylor, M. J., y Heaton, R. K. (2006). Transient and executive function working memory in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 87, 185-190.
- Van Beilen, M., Pijnenborg, M., van Zomeren, E. H., van den Bosch, R. J., Withaar, F. K., y Bouma, A. (2004). What is measured by verbal fluency tests in schizophrenia? *Schizophrenia Research*, 69, 267-276.
- Vinogradov, S., Willis-Shore, J., Poole, J. H., Marten, E., Ober, B. A., y Shenaut, G. K. (1997). Clinical and Neurocognitive aspects of source monitoring errors in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1530-1537.
- Voruganti, L. N. P., Heslegrave, R. J., y Awad, A. G. (1997). Neurocognitive correlates of positive and negative syndromes in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 42, 1066-1071.
- Wapner, y S., Krus, D. M. (1960). Effects of lysergic acid diethylamide and differences between normals and

Referencias bibliográficas

- schizophrenics on the Stroop color-word test. *Neuropsychiatry*, 2, 76-81.
- Waters, F. A. V., Badcock, J. C., Maybery, M. T., y Michie, P. T. (2003). Inhibition in schizophrenia: association with auditory hallucinations. *Schizophrenia Research*, 62, 275-280.
- Waters, F. A. V., Mayberry, M. T., Badcock, J. C., y Michie, P. T. (2004). Context memory and binding in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 68, 119-125.
- Weickert, T. W., Goldberg, T.E., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Egan, M. F., y Weinberger, D. R. (2000). Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Archives of General Psychiatry*, 57, 907-913.
- Weisbrod, M., Kiefer, M., Marzinzik, F., y Spitzer, M. (2000). Executive control is disturbed in schizophrenia: evidence from event-related potentials in a Go-noGo task. *Biological Psychiatry*, 47, 51-60.
- Wexler, B. E., Stevens, A. A., Bowers, A. A., Sernyak, M. J., y Goldman-Rakic, P. S. (1998). Word and tone working memory deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 55, 1093-1096.
- Wilk, C. M., Gold, J. M., Humber, K., Dickerson, F., Fenton, W. S., y Buchanan, R. W. (2004). Brief cognitive assessment in schizophrenia: normative data for the Repeatable Battery for the Assessment

Referencias bibliográficas

- of Neuropsychological Status (RBANS).
Schizophrenia Research, 70, 175-186.
- Wykes, T., Reeder, C., Williams, C., Corner, J., Rice, C., y
Everitt, B. (2003). Are the effects of cognitive
remediation therapy (CRT) durable? Results from an
exploratory trial in schizophrenia. *Schizophrenia
Research*, 61, 163– 174.
- Wykes, T., y Reeder, C. (2005). *Cognitive Remediation
Therapy for Schizophrenia*. Routledge. Nueva York.

APPENDIX I:
**Cognitive Substrates in Semantic
Memory of Formal Thought Disorder in
Schizophrenia**

(in Soriano, M. F., Jiménez, J. F., Román, P., and Bajo. M. T. (2008). Cognitive Substrates in Semantic Memory of Formal Thought Disorder in Schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30, 70-82).

ABSTRACT

Formal thought disorder (FTD) has been associated with abnormalities in the semantic memory system. However, it is still unclear whether these abnormalities are related to the organisation of the semantic system, or to the automatic spread of activation-inhibition in semantic networks. In this paper these alternative proposals are examined. Schizophrenic patients and healthy matched controls were given two semantic memory tasks. In the first task, participants were required to judge the similarity between pairs of natural concepts. These ratings are assumed to reflect the underlying knowledge organisation. In the second task, participants were required to name pictures that were preceded by related or unrelated word primes. Interference is typically observed when pictures are preceded by semantically related primes, and it is explained as due to inhibitory processes from the word prime to the related picture target. The results showed that the semantic structures derived from the similarity ratings were similar for patients with and without FTD and for control participants. However, results from the picture naming task indicated that both non-FTD and control participants showed the normal interference/inhibition effects from the related prime words, whereas the patients with FTD showed similar performance for pictures preceded by related word than for pictures preceded by unrelated words. These findings

Appendix I

support the hypothesis that abnormalities in inhibitory processes in semantic memory underlie FTD.

KEYWORDS: schizophrenia, semantic memory, inhibitory processes, formal thought disorder.

Appendix I

Formal Thought Disorder (FTD) has been considered to be a cardinal symptom of schizophrenia (Bleuler, 1911). FTD is typically defined as disturbances in the structure, organisation and coherence of thought, and it is reflected in reduced intelligibility and disorganization of speech. Recent research has suggested that impairments of semantic memory may underlie FTD (Aloia, Gourovitch, Missar, Pickar, Weinberber, & Goldberg, 1998; Goldberg, Aloia, Gourovitch, Missar, Pickar, & Weinberger, 1998; Kerns & Berenbaum, 2002). Semantic memory is assumed to involve the representation of semantic knowledge, organised as a network of related concepts. From this view, activation in the network spreads between the related concepts. Maher (1983) was the first author to propose that spreading activation (or decreased inhibition) might produce thought disorder. Thus, the intrusion of activated but irrelevant associations into speech may cause the production of tangential and circumstantial responses or the loss of goal that characterises FTD. However, other researchers (Chance, Collinson, James & Crow, 2002; Green, Done, Anthony, McKenna & Ochocki, 2004) have argued that disorganization of the semantic system itself could be the primary cause of disturbed thought in schizophrenia.

Despite the large amount of research focused on semantic memory and FTD, the issue of the specific cognitive mechanism in the semantic system responsible for disorganised thinking and speech remains

Appendix I

controversial (see Kerns and Berenbaum, 2002, for a revision). A possible reason for this controversy may lie in the paradigms that have usually been used to explore semantic memory. In semantic memory we can distinguish between the representation of semantic information (.e.g. types and degree of relation among concepts) and the processes that act over this representation (activation or inhibition of the conceptual representations). Most semantic memory tasks are designed to capture both intact semantic representations and intact processes of activation through these representations. In this way, low performance on these tasks may be caused by abnormal knowledge representations, by anomalous processes that act on these representations or by both. Consequently, in most experiments it is difficult to disentangle between two possible sources of the FTD disorder: disorganized conceptual representations (anomalous between-concepts relations) or aberrant spreading activation (p.e. greater amounts of activation, activation spreading further away in a well organised semantic system or lack of inhibition of irrelevant conceptual information).

Support for the disorganization hypothesis comes mainly from data obtained from fluency tasks. Some studies have shown that schizophrenic patients suffer greater impairment in semantic fluency relative to phonemic fluency (Gourovitch, Goldberg & Weinberger, 1996; Phillips, James, Crow & Collinson, 2004; Rossell, Rabe-Hesketh, Shapleske & David, 1999). Since both

Appendix I

semantic and phonemic fluency imply executive processing, differential impairment has been attributed to semantic disorganisation. In addition to this evidence, some authors have analysed the fluency output using multidimensional scaling analysis (Chance et al., 2002; Paulsen, Romero, Chan, Davis, Heaton & Jeste, 1996; Rossell et al., 1999). They have found that the semantic space in schizophrenic patients does not fit well into logical dimensions, reflecting a disorganised storage of semantic information. Multidimensional scaling and cluster analyses have also been applied to the output of schizophrenic patients in free recall tasks (Brébion, David, Jones & Pilowsky, 2004), and again an anomalous semantic organization has been inferred.

Nevertheless, a number of problems can be pointed out when interpreting these data. First, van Beilen, Pijnenborg, van Zomeren, van den Bosch, Withaar & Bruma (2004) have recently suggested that impairment in fluency tasks might be produced by mental slowness. In their study, they found that although fluency in control participants was predicted by memory and executive functioning, in patients fluency was predicted by psychomotor speed, but not by performance in memory tasks or in tasks tapping executive functions. Second, as we mentioned, low performance in fluency tasks may reflect both disorganised representations and abnormal spreading of activation and therefore, the task it is not useful to dissociate between these two sources of semantic

Appendix I

anomalies. In sum, multiple causes (e.g., general executive deficits, psychomotor slowness; abnormal spreading activation or anomalous semantic organization) can explain the selective impairment of schizophrenic patients in semantic fluency tasks.

On the other hand, the aberrant-spreading activation hypothesis has received support from semantic priming studies. In semantic priming tasks, participants are asked to perform a semantic task (e.g. categorisation, lexical decision, etc.) on individual target words. Semantic priming is obtained when response to the target is facilitated by the presentation of a semantically related word prime (e.g. response to the target Nurse is faster following the presentation of the word Doctor) relative to a control condition in which an unrelated word is presented (e.g. potato-nurse). This facilitation occurs because activation of the prime representation spreads to related representations so that the related target would be pre-activated before its presentation. Hence, semantic priming can be a useful tool to examine activation in semantic networks.

In fact, a number of studies have shown that FTD patients display anomalous patterns of semantic priming. For example, Manschreck, Maher, Milavetw, Ames, Weisstern & Schneyer (1988) found larger semantic priming effects (hyperpriming) in FTD patients than in non FTD patients and healthy control participants, when the interval between the prime and the target was short (200

Appendix I

ms). Similarly, Gouzoulis-Mayfrank, Voss, Mörth, Thelen, Spitzer & Meincke, (2003) found semantic hyperpriming in FTD patients in the acute psychotic state. Along the same lines, some authors (Moritz, Woodward, Küppers, Lausen, & Schickel, 2003; Spitzer, Braun, Hermle & Maier, 1993) have found an indirect semantic priming effect only in FTD patients at short (200 ms) prime-target intervals (Stimulus Onset Asynchrony, SOA). Therefore, these results suggest that there is an association between some quantitative aspects of spreading activation and FTD. Thus, it is possible that because of the increase in the amount of activation, FTD patients exhibit increased semantic priming (hyperpriming) of related words. In addition, because of the faster rate of activation in FTD patients, hyperpriming effects are more evident when the interval between the prime and the target is short (less than 200 ms). Finally, because activation is faster in FTD patients, it might spread further in the semantic network so that priming for weakly related or associatively mediated concepts is also evident.

However, a number of studies have revealed opposite results: normal or reduced priming in FTD patients (Barch, Cohen, Servan-Schreiber, Steingard, Steinhauer & Kammen, 1996; Goldberg et al., 1998). Kerns & Berenbaum (2002), in a meta-analysis of studies focused on cognitive impairments associated with FTD, concluded that the results are better explained by assuming that in FTD patients there is an increase in the

Appendix I

distance that activation spreads rather than an increase in the *amount* of spreading activation. This increase would result in the priming of distantly related information (indirect priming), but also in the intrusions of irrelevant associations into speech.

Note that although hyperpriming and indirect priming effects may reflect both abnormal spreading activation and abnormal semantic organization, their dependence temporal parameters (SOAs less than 200ms), seems to suggest that processing deficits rather than more static organizational factors are producing the abnormal effects. However, it is not clear whether the amount of activation or the distance to which activation spreads are the underlying causes of the anomalous priming effects in FTD.

Taking these results together, what can be concluded about cognitive substrates of formal thought disorder? Support for the disorganisation and spreading activation hypotheses is somewhat mixed. In this paper we aimed to further examine cognitive mechanisms in semantic memory leading to formal thought disorder. Our goals were twofold. First, we wanted to explore whether an impaired or anomalous organisation of semantic information could be found in patients with FTD compared to patients without FTD and healthy controls, irrespective of a possible impairment in semantic retrieval. To this end, we used a similarity rating task, with the assumption that the ratings reflect the underlying knowledge

Appendix I

organization of the person doing the task (Bajo, Cañas, Gonzalvo & Gómez-Ariza, 1999). As this task requires participants to rate the perceived similarity between pairs of visually presented concepts, it does not involve retrieval processes of semantic information. In this respect, rating the similarity of word pairs has some advantages over other tasks used to capture semantic organization (e.g. fluency tasks) that involve effortful retrieval of related concepts. In addition, since participants have as much time as they want to offer their similarity judgments, performance on this task is not affected by mental slowness. Hence, similarity ratings seem to be a useful tool to examine semantic organisation without the involvement of factors related to semantic retrieval or mental speed. Hence, the use of similarity ratings would help to overcome most drawbacks associated with fluency tasks.

Secondly, we explored the association between impairment in automatic inhibitory processes in semantic memory and FTD. As mentioned before, priming studies do not clearly support an association between amount of automatic spreading activation and FTD. However, larger indirect priming, that is, priming of distantly related information, has consistently been found in patients with FTD, suggesting an increase in the distance that activation spreads. We hypothesized that this increased distance may be due to a failure in inhibitory mechanisms. According to this hypothesis, FTD is not

Appendix I

caused by an increase in the amount of activation that spread through the memory system, but to an uninhibited spreading of activation. Impaired inhibitory processes in FTP patients would produce a more diffuse spreading of activation that might reach concepts at greater distance. In our second study, we introduced a primed picture-naming task to tap automatic inhibitory processes in semantic memory. The consistent finding in this task is that the presence of a related word prime impairs the naming of a subsequently presented picture (Alario, Segui & Ferran, 2000; Bajo, Puerta-Melguizo & Macizo, 2003). This interference has been explained by lexical competition between the word and picture lexical representations (Macizo & Bajo, 2004); and other authors (Cutting & Ferreira, 1999; Schade & Berg, 1992) have postulated that lexical selection depends on inhibitory processes.¹ If our hypothesis is correct, and FTD patients have impaired inhibitory processes, we expect to find

¹ According to this account, inhibitory and excitatory connections within and between levels of representation are responsible for lexical selection. (Cutting & Ferreira, 1999; Schade & Berg, 1992). Between level links (e.g. from conceptual to lexical representations) are supposed to be excitatory, whereas links within the lexical level of representation are supposed to be inhibitory. In the primed picture naming task, the lexical node for the word prime (e.g. "EYE") would receive (a) direct activation from the word prime and (b) activation descending from the related picture target (e.g. "EAR"). Thus, the primes' lexical representation would receive extra- activation and this extra-activated lexical representation would inhibit related lexical node (the picture target lexical node). Hence, interference would be the result of inhibitory processes acting on the targets' lexical representation.

Appendix I

reduced inhibitory (interference effects) relative to patients without FTD and healthy controls.

Therefore, comparison of Studies 1 and 2 would allow us to explore whether semantic deficits in FTD patients are better explained by assuming anomalous semantic organization or by assuming deficits in semantic processing. Evidence in support of the disorganisation hypothesis would be obtained if we observe differences between the FTD patients, non-FTD patients and the control groups in both the rating and the interference tasks. In contrast, if group differences only show in the interference task (and not in the rating task), the inhibitory processing deficit hypothesis would be favoured. In addition, Study 2 explores the possible nature of the processing deficit. As indicated, if the source of the processing deficits in FTD patients lays in the impairment of inhibitory processes, we expect to find reduced inhibitory (interference effects) relative to patients without FTD and healthy controls.

STUDY 1

Method

Participants

Participants were 28 outpatients at the Rehabilitation Unit of St. Cecilio Hospital in Granada. These patients were selected because in their clinical history, they were diagnosed with schizophrenia, schizophreniform disorder or schizo-affective disorder according to DSM-IV criteria.

Appendix I

The patients' diagnosis was confirmed through a clinical interview performed by the clinical psychologist of the Unit. In addition, the Spanish version (Peralta & Cuesta, 1994) of The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay, Fiszbein & Opler, 1987) was used to evaluate patients' current clinical state; and some additional demographic information was obtained (see Table 1). At the time of testing, all patients were taking antipsychotic medications with good compliance. Most of the patients were receiving atypical neuroleptic medications, usually risperidone, olanzapine or clozapine, while the rest were receiving typical neuroleptic medications, usually haloperidol. Previous to the study, they signed informed consent forms in accordance with Ethical Committee of St. Cecilio Hospital. In addition, sixteen healthy adult control participants were recruited from the family members of the clinical and research staff of the Unit. Care was taken that none of the control participants had family members with history of schizophrenic disorders. Participants from both groups with substance use disorders, neurological illness, history of head trauma, mental retardation or other medical illness were excluded. There were no significant differences between patients and controls concerning age and educational level according to t-tests for independent samples (both $ps > 0.05$).

Appendix I

Table 1. *Demographic information of patients and controls in Study 1. Mean educational level was measured on a scale from 1 to 5 where 1 meant No formal education, but he/she can read and write, 2 meant 8 years of formal education; 3 meant 12 years of formal education; 4 meant 15 years of formal education and 5 meant 17 years of formal education.*

	Mean Age	Mean Educational level	Gender	Mean mg/day CPZ equivalent	Mean Length of illness
FTD Patients	39.67	3.58	Male: N = 10 Female: N = 2	368.75	19.17
Non FTD Patients	40.37	3.25	Male: N = 11 Female: N = 5	495.83	18.25
Controls	35.94	3.56	Male: N = 7 Female: N = 9		

Stimulus material and procedure

A set of 16 natural words were selected as representative of conceptual knowledge stored in long term semantic memory (see Appendix A). All possible pairs of words were formed for presentation in the similarity rating task. Participants were asked to make pairwise estimates of the degree of similarity or relatedness of the presented words, using a 9-point scale on which 1

Appendix I

corresponded to unrelated and 9 to very related. Each pair of words was presented on a computer screen and responses were made by pressing the appropriate key on the number keypad. The order of the pairs and the position of each word in a pair were randomized across participants. Participants were given free time to complete the ratings and were told to give the first relatedness rating that came to mind. On average, they took approximately twenty minutes to complete this task. The PANSS test was administered by experienced staff, either a clinical psychologist or a doctor.

Results

Ratings obtained from participants were submitted to hierarchical cluster analysis and to pathfinder analysis. In the hierarchical cluster analysis, relatedness ratings are converted into distances between pairs of concepts by subtracting each rating from the maximum possible. This distance matrix is reduced in successive steps by clustering first the concepts and groups with the smallest distance. With this method, a hierarchical conceptual network can be derived from relatedness ratings. The pathfinder analysis, on the other hand, determines whether to link items on a pairwise basis. That is, the analysis includes a link between two concepts in a network only if it is a minimum-length path between the two concepts. This produces a non-hierarchical network. Pathfinder analysis also computes a value (C) that provides a quantitative measure of the degree of similarity

Appendix I

between two networks. This measure ranges from 0 to 1, with higher values indicating greater similarity. Therefore, the two analyses tend to highlight different aspects of the underlying structure: Hierarchical analysis seems to capture global information whereas pathfinder networks represent more local item-by-item relationships. In addition, while the hierarchical cluster analysis only permits qualitative comparison between the patients and control networks, the C value of the pathfinder analysis provides a quantitative index of the deviation of the patients network as compare to that of the controls.

Comparison between healthy controls and schizophrenic patients. Our first aim was to compare the knowledge organisation of the controls and the patients. To this end, the ratings from the control group were averaged and submitted to hierarchical and pathfinder analysis. Thus, a hierarchical and a non-hierarchical network were obtained from the control participants. These two network representation were assumed to reflect their underlying knowledge organisation. Similarly, the ratings from the patients were averaged and their networks were obtained. Figure 1 shows the hierarchical networks from both groups and Figure 2 the non-hierarchical pathfinder networks. As can be seen, both the hierarchical and non-hierarchical networks from patients and controls are nearly identical. In the hierarchical network, two large high level clusters emerge from the data: minerals, and living creatures. The living creatures

Appendix I

cluster is composed by two subclusters: plants and animals. The networks from patients and controls do not differ in the way in which the concepts group together (concepts belonging to the same hierarchical group are placed together), in the number of hierarchical levels or in the linkage distances between clusters and concepts (see Figure 1). Moreover, the pathfinder networks from both patients and controls show the same cardinal concepts, placed centrally and with links to nearly all the concepts (*living creature, animal*), and the same subordinate concepts, placed peripherally and with few links to other concepts (*rose, ruby*).

Fig. 1

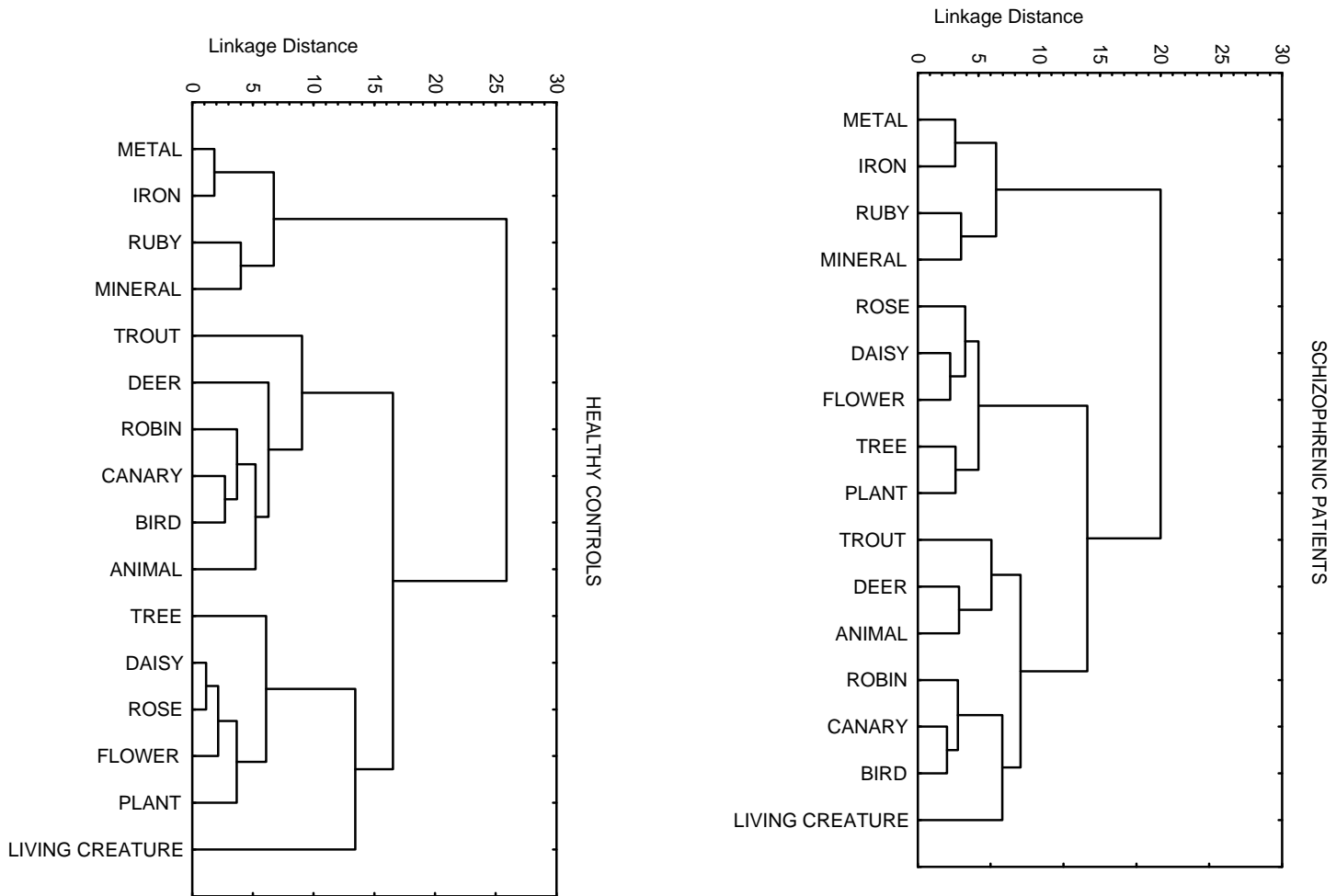
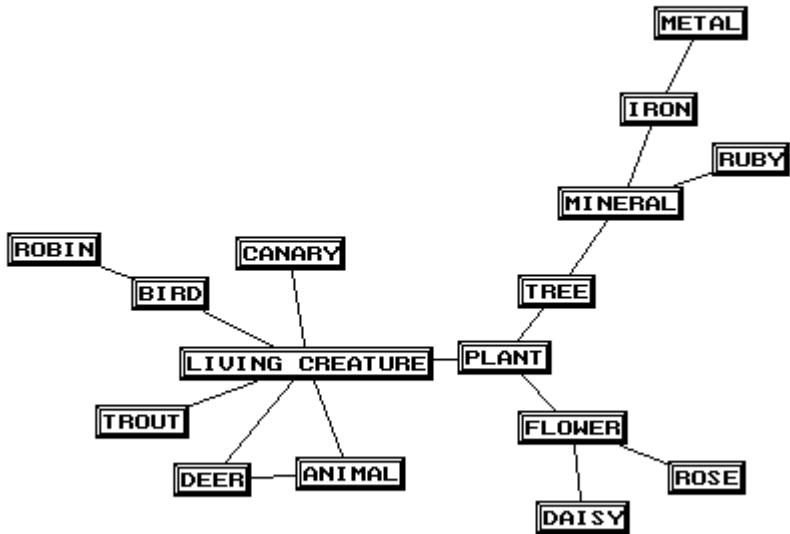
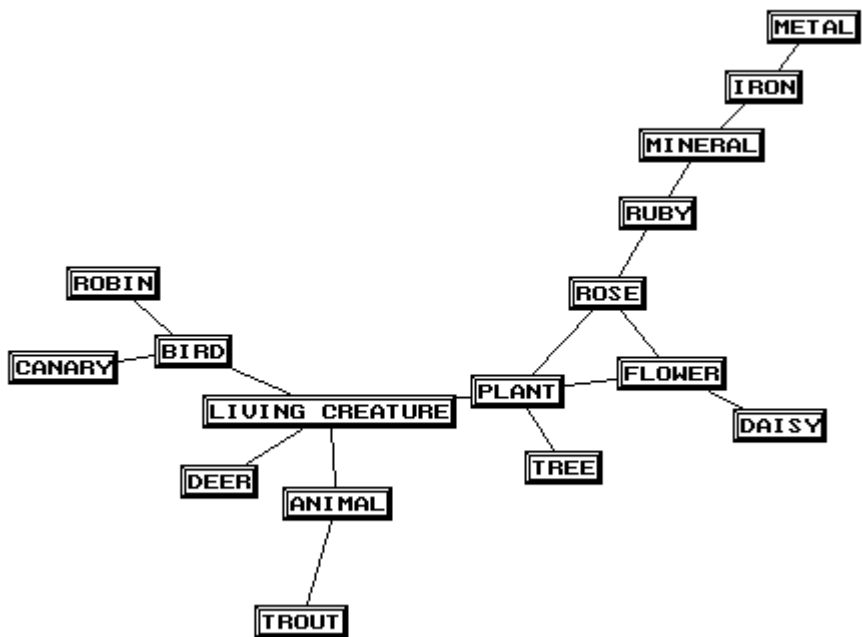


Fig 2.

Schizophrenic patients:



Healthy controls:



Appendix I

Comparison between FTD and non-FTD patients. As our main goal was to investigate whether semantic disorganisation underlies FTD, we divided the group of patients into two subgroups according to their score in the Disorganized Thinking item of the PANSS (see Brébion, Amador, David, Malaspina, Sharif, & Gorman, 2000 for a similar method of classifying FTD and non-FTD patients). Patients who scored 2 or less (absence or doubt about the symptom) formed the non-FTD group (16 patients), whereas those who scored 3 or more (weak to severe presence of the symptom) formed the FTD group (12 patients). The mean score on disorganised thinking for the FTD group was (3.83), whereas the mean score for the Non-FTD group was (1.06). The difference in score in the Disorganized Thinking item between the two groups was significant, $t(1,26) = 8.15$, $p < .001$. There were no significant differences between the non-FTD and FTD groups concerning age, educational level and length of illness according to t-tests for independent samples ($ps > 0.05$, see Table 1). In addition, there were no differences between the FTD and non-FTD groups in the antipsychotic medication dose (mg/day CPZ equivalent) according to t-tests for independent samples ($p > .05$, see Table 1).

Figure 3 shows the hierarchical networks corresponding to the FTD and the non-FTD subgroups, and Figure 4, the non-hierarchical networks. Again, FTD and non-FTD conceptual networks are nearly identical: no observable differences can be observed.

Fig. 3

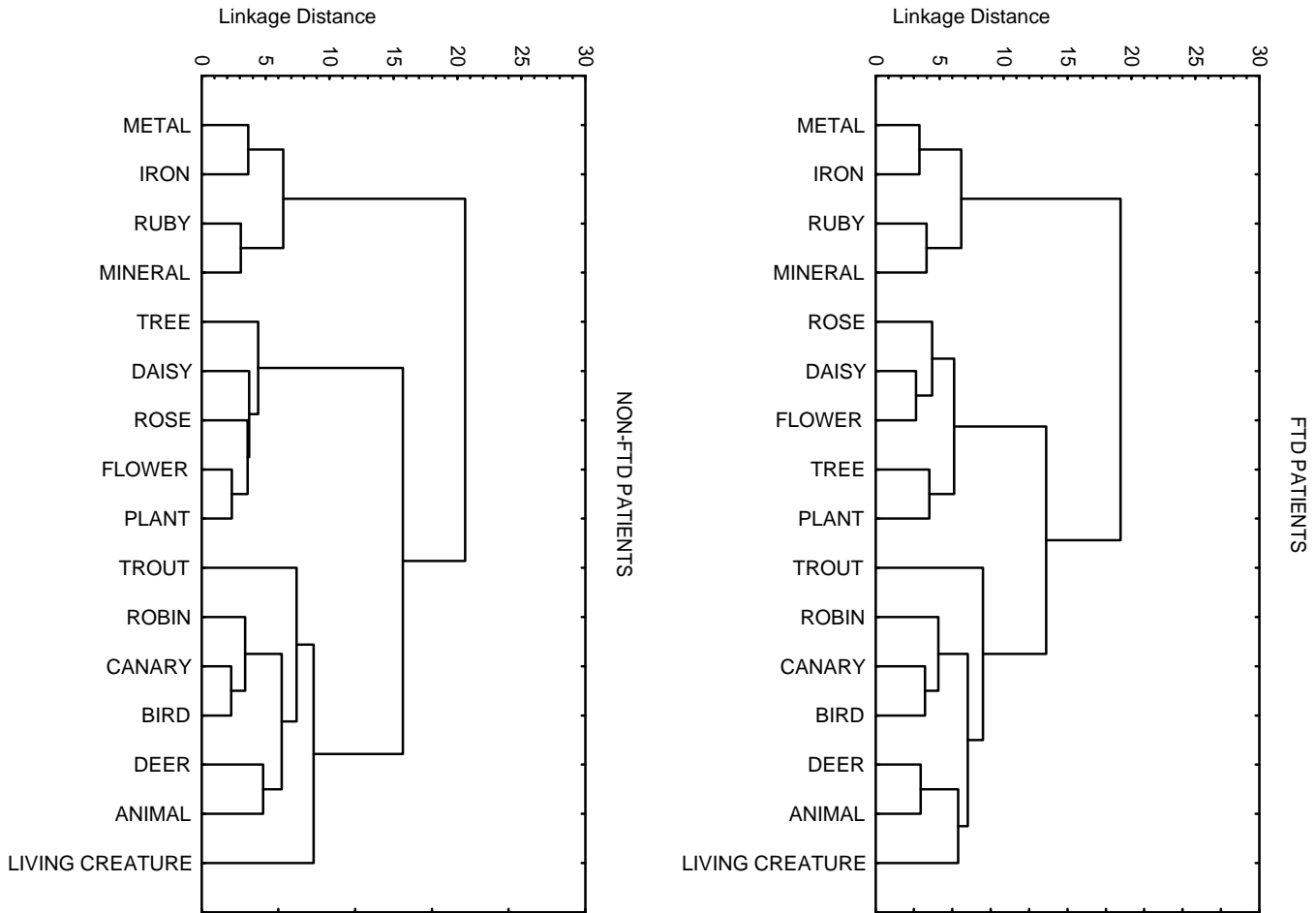
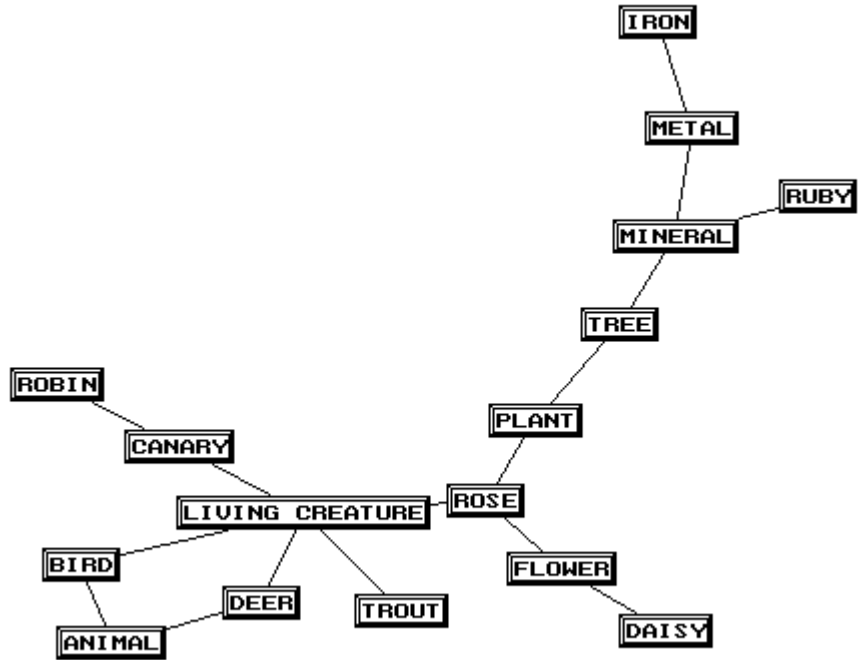
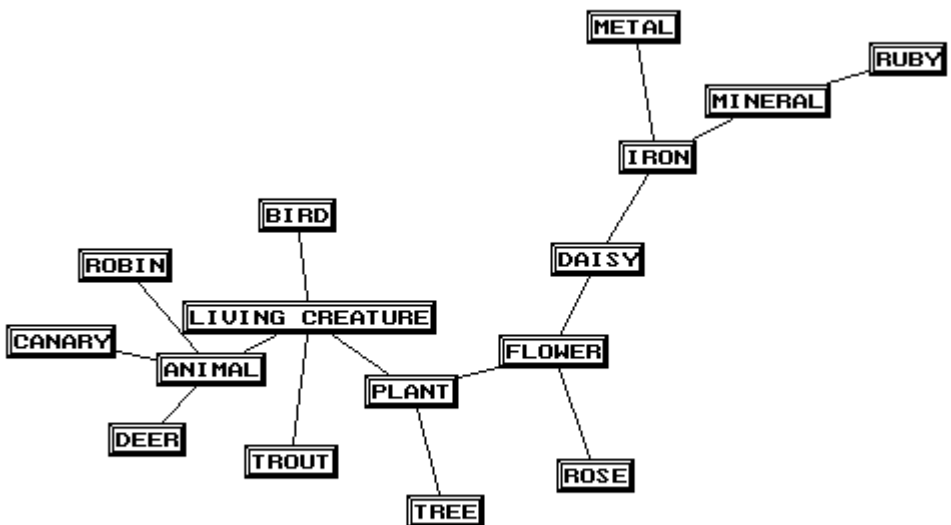


Fig. 4

FTD patients:



Non-FTD patients:



Appendix I

However, in order to explore in more detail possible differences between these subgroups, and in order to provide quantitative comparisons between them, an additional analysis was performed. A similarity value between individual patients' ratings and averaged controls' ratings was computed. The pathfinder algorithm computes this similarity value (C) by considering the number of links in common for each concept in a patient's network representation relative to the averaged network representation for the control group. Therefore, the C value reflects in a quantitative manner the degree to which the network obtained by each of the patient is similar in organization to the averaged network of the control group. This similarity value was compared for the FTD and non-FTD subgroups. This analysis is particularly important because it allows us to observe possible more subtle within category differences between groups. Since, the similarity is computed considering the links between each pair of concepts in the network, we can explore not only clusters of concepts, but also if pairwise similarity judgements differed between FTD and non-FTD patients. If the FTD patients showed an anomalous semantic organisation, we would expect to find lower similarity values for the FTD patients than those obtained for non-FTD patients. Comparison of the C values (similarity with respect to the control group) showed no significant differences between the FTD and the non-FTD subgroups, $F(1,26)=.17$, $MSe = .0036$, $p >.05$. This finding indicates

Appendix I

that the degree of similarity (C) between the patient's and control's network was equivalent for the two groups, indicating that the conceptual networks for FTD and non-FTD patients did not differ.

Table 2. Mean Similarity values (C) and Standard Deviation (in brackets) between schizophrenic patients and control participants in Study 1. The similarity value (C) ranges from 0 to 1, with higher values indicating greater similarity.

FTD patients	.26 (.04)
Non-FTD patients	.29 (.04)

Because the groups were categorised by their score on a single item in the PANSS (see also Brébion et al., 2000), it could be argued that this null effect was due to some overlap between the FTD and non-FTD group (e.g. patients that obtained a score of two or lower were characterized as non-FTD, and patients that scored three or higher were characterized as FTD). To rule out this possibility, we performed an additional analysis taking more extreme scores on the Disorganisation item of the PANNS. In this new analysis we included only those patients with a score of 1 (non-FTD) and compare them with patients with a score of more than 4 (FTD). The

Appendix I

results of this analysis were similar to those of the whole sample, with the differences in C values between the two groups being non significant, $F < 1$. We also calculated the size of the effect ($\eta^2 = .006$). This small effect size indicated that the lack of effect was not due to insufficient power.

In addition, since Maher (1983) suggested that the deterioration of semantic memory may be caused by dysfunctional activation over the years, we thought important to show that these results would also hold when length of illness was taken into account. Thus, we compared the patients and controls' ratings including length of illness as a covariate. The results of this analysis indicated that length of illness did not affect the similarity between the patients' ratings and the controls' ratings, $F(1,26) = .13$, $MSe = .0029$, $p > .05$.

Correlation between psychopathology and relatedness ratings. Finally, we wanted to obtain further evidence that the patients' ratings were not associated to the severity of their symptoms or to the presence of specific clusters of symptoms. Thus, we performed a correlation analysis between PANNS total score and the patients' C values. The correlation coefficient was not significant ($p > .05$) indicating that the severity of the patients symptoms did not influence their ratings. In addition, to examine whether different subgroups of symptoms were associated with anomalous conceptual organisations, we grouped the items in the PANSS into five clusters (positive, negative,

Appendix I

cognitive, hostility, and emotional) and correlated the patients' scores on each of these clusters with their C values. These clusters were selected based on the study by Bell, Lysaker, Milstein, Goulet and Lindenmayer (1994) showing factorial validity for this five-component model. The correlation coefficients between the five clusters of symptoms and the similarity values are shown in Table 3. None of the correlations was significant, reflecting no relation between specific clusters of symptoms and the relatedness ratings.

Table 3. *Correlations coefficients between clusters of symptoms and patients/controls similarity values in Study 1.*

	PANSS Total Score	PANSS Positive symptoms	PANSS Negative symptoms	PANSS Cognitive symptoms	PANSS Hostility	PANSS Excitement
Similarity Values	.06	.15	-.06	.03	.1	-.06

In sum, these findings do not support an association between FTD and disorganisation in semantic memory, at least in the domain of simple, natural concepts. In our second study we explore whether FTD might be related to impaired inhibitory processes in semantic memory.

STUDY 2

In Study 2 a naming task was used. The participants were asked to name pictures that were preceded by related or unrelated word primes. It has consistently been found (Alario et al., 2000; Bajo et al., 2003) that, in healthy participants, the presence of a related prime impairs picture naming, even though they may be unaware of the briefly presented primes. This effect is explained as being due to inhibitory connections between the prime and the target at the lexical level (Macizo & Bajo, 2004). If these inhibitory processes are impaired in FTD patients, the effect of a related primed will be reduced or even abolished in this group, whereas non-FTD patients and healthy controls would show the typical interference effect in the word-picture naming paradigm.

Method

Participants

Participants were 29 outpatients at the Rehabilitation Unit of St. Cecilio Hospital in Granada. Inclusion and exclusion criteria were similar to those mentioned in Study 1. All patients signed informed consent forms, in accordance with Ethical Committee of St. Cecilio Hospital. Twenty healthy participants were recruited from the community and tested. Some participants (10 from the patient and 4 from the control group) had also participated in Study 1. There were no significant differences between the patients and the controls

Appendix I

concerning age and educational level (see Table 4) according to t-test for independent samples (all $ps > 0.05$). Since there were not complete overlap between the subjects in Experiment 1 and 2 we compared age and educational level for the groups in the two experiments. The results of the t-test indicated that there were no differences between the samples used in both experiments (all $ps > .05$). In addition there were no differences between the two groups of patients regarding length of illness, medication or total scores in the PANNS test (all $ps > .05$).

Table 4. *Demographic information of patients and controls in Study 2. Mean educational level was measured as in Experiment 1.*

	Mean Age	Mean Educational level	Gender	Mean mg/day CPZ equivalent	Mean Length of illness
FTD Patients	38.75	3.5	Male: N = 7 Female: N=1	306.25	14.87
Non FTD Patients	38.81	3.48	Male: N = 18 Female: N=3	390.48	16.19
Controls	42.10	3.3	Male: N = 8 Female:N=12		

Appendix I

Stimulus material and procedure

Eighty black and white simple pictures were employed as targets. Three additional pictures were used for practice. For each picture target, two types of word primes were selected: primes that were semantically related (belonging to the same category, dog-cat); and primes that were semantically unrelated (knife-cat). The pictures were selected from the norms of Puerta-Melguizo, Bajo & Gómez-Ariza (1998). Each participant was presented with 80 prime-target pairs, 40 in each relatedness condition. To avoid repetitions, participants were divided into two groups so that picture targets assigned to the related condition in the first group were assigned to the unrelated condition in the second group. For example, the unrelated prime word “suitcase” appeared in the pairs “suitcase-gun” and “suitcase-banana”, but these pairs were presented in different groups. The order of the pairs was also randomized so that each participant received a different order. The stimulus materials can be seen in Appendix B.

All the stimuli appeared in the centre of the screen of a personal computer. All participants were instructed to look at the centre of the screen and to name the pictures as fast and as accurately as possible. However, they were not informed about the presence of the prime stimuli. Naming times were registered by an external microphone and the experimenter registered the naming errors when

Appendix I

they occurred. Before the experiment the participants were presented with a set of cards. Each card contained one of the picture targets on the experimental list and the name designating it. Participants were told to examine the pictures and read their names because they would have to name the pictures later on. After this phase, instructions for the naming task were presented. Each trial consisted of a sequence of four stimuli: a mask was presented for 500 ms, a word prime presented for 100 ms, the mask for another 14 ms, and finally the picture target was presented in the centre of the screen and remained there until the participant responded. The task took about 10 minutes.

Results

As in our first study we divided the patients into two subgroups (FTD and non-FTD) according to the same criteria. Eight patients were allocated to the FTD group (the mean on the disorganised thinking score was 3.87) and 21 to the non-FTD group (the mean on the disorganised thinking score was 1.0). The difference in score in the Disorganized Thinking item between the two groups was significant, $t(1,28) = 16.69$, $p < .001$. There were no significant differences between the non-FTD and FTD groups concerning age, educational level, length of illness and antipsychotic medication dose according to *t*-tests for independent samples ($ps > 0.05$, see Table 4). Two 3 x 2 ANOVAs were performed: one on response times (RT) and another on the error rates. For both analyses,

Appendix I

Group (controls, FTD and non-FTD patients) was a between-participants variable and Type of relation (related and unrelated) was a within-participants variable. Responses that were 2.5 standard deviations above or below the mean for a participant in a particular condition (5.29%) were excluded from the analyses. For the analysis performed on the RT data, only correct responses were included. For the analysis on the error data, the mean percentage of errors for each condition was calculated for each participant and introduced in the ANOVA. A response was considered an error when the participants stuttered or hesitated in naming the target, or they misnamed or failed to name the target (23.11 %). Table 5 presents the mean RT, percentage of errors and standard deviations for each condition.

Analysis of the RT data indicated that neither the main effects nor the interaction were significant (all $ps > .05$)². In contrast, the analysis performed on the error rates showed that the interaction of Group x Type of Relation was significant, $F(1,46) = 4.16$, $MSE = 106.4$, $p < .05$, $\eta^2 = .15$. This interaction was due to the differential effects of Type of Relation for the different Groups. Simple

² Since this null result might be due to the large variability in response times within the groups, and also because RTs were not normally distributed, we performed an additional analysis. First we computed an interference score (no related TR – related TR)/no related TR. Second, we submitted the interference scores to one-way ANOVA with groups (FTD patients, non-FTD patients and controls) as independent variable. The results of this analysis still showed no effect of group $F(2,46) = 1.08$, $MSE = .02$, $p > .05$, indicating that response times were not sensitive to possible group differences.

Appendix I

effects analyses indicated that for the non-FTD and control groups there were significant or close to significant effects of Type of Relation, $F(1,46) = 7.96$; $MSE = 203.72$, $p < .05$ $\eta^2 = .30$ and $F(1,46) = 3.51$; $MSE = 90$, $p = .06$, $\eta^2 = .15$, respectively. Thus, for these groups, picture naming was significantly impaired when the picture was preceded by a related word prime. In contrast, for the FTD group, the effect of Type of Relation was not significant, $F(1,46) = 2.58$; $MSE = 66.01$, $p > .05$, $\eta^2 = .03$. The presence of a related word prime did not impair picture naming.

Table 5. Mean reaction time (RT, in ms), percentage of errors (% errors), and standard deviation (in parentheses) in Study 2, as a function of prime-target relation.

		RT	% Errors
FTD patients	Related	1156.7 (90.71)	26.56 (3.7)
	Unrelated	1100.86 (101.12)	30.62 (3.75)
Non-FTD patients	Related	1223.21 (55.99)	23.33 (2.28)
	Unrelated	1167.81 (62.41)	18.93 (2.31)
Controls	Related	1133.9 (57.37)	21.12 (2.34)
	Unrelated	1131.27 (63.95)	18.12 (2.37)

Appendix I

This pattern of results indicates that inhibitory processes, reflected by an increase of errors when naming picture targets preceded by related word primes, were not operating in FTD patients. In fact, although non significant, there was a small advantage for related pairs relative to unrelated pairs for the FTD group that can also be interpreted as due to the lack of inhibition. If the related primes do not send inhibition to the targets, some facilitation may occur. Hence, the results seem to indicate that absence of interference in the FTD group was due to a deficit in inhibition that it is specific to the presence of thought disorders.

However, we wanted to obtain further evidence that the absence of interference effect was specific to the FTD symptomatology and to rule out the possibility that the lack of effect was due to FTD patients being currently more acute or showing a more severe general symptomatology than the non-FTD patients. If that were the case, we would observe a significant negative relation between the interference scores and some indexes of general impairment. To rule out this hypothesis, the interference scores (related - unrelated condition) for each patient (FTD and non-FTD) were correlated with the total symptomatology score provided by the PANNS ($r = .05$) and a global clinical scale score ($r = .12$). These correlations were not significant ($p < 0.05$). In addition, we performed correlations between interference scores and length of

Appendix I

illness ($r = .03$), number of hospitalisations ($r = -.06$), and cognitive impairment ($r = -.31$) as measured by some subscales of the WAIS test (see Amminger, Edward and McGorry, 2002 for the procedure to obtain this index). Again none of the correlations were significant ($p < 0.05$)³. Therefore, the absence of interference cannot be attributed to the general severity of the patients' symptomatology, but to the specific presence of FTD symptoms.

Finally, as in Experiment 1, we clustered the items of the PANSS (positive, negative, cognitive, hostility and emotional clusters) and we correlated them with the interference score (see Table 6). None of these correlations were significant ($p > .05$), but the largest coefficient corresponded to the Cognitive cluster, where the Disorganised Thinking item is included. In fact, the correlation between the interference score and the Disorganized Thinking item was negative and significant, $r = -.44$. Taken altogether, these results indicate that there was a highly specific relation between the disorganization of thought and absence of interference in semantic memory.

³ To make sure that the absence of significant correlations was not due to the large between subjects variability or to the interference scores not being normally distributed we performed an additional analysis on the log transformation of the interference scores. These correlations were still non significant (all $ps > .05$). The correlation between the interference scores and the Panass total was $r = -.14$. Similarly, the correlation between the interference scores and Global clinical scale score: $r = -.11$
Length of illness: $r = -.03$, Number of hospitalisations: $r = .03$, Cognitive impairment: $r = .19$ were non significant (all $ps > .05$)

Appendix I

Table 6. Correlations coefficients between clusters of symptoms and interference scores in Experiment 2 .

	PANSS Total Score	PANSS Positive symptoms	PANSS Negative symptoms	PANSS Cognitive symptoms	PANSS Hostility	PANSS Excitement
Interference Scores	.05	.25	.1	-.26	.05	.06

These data suggest again that the absence of relatedness effect seems to be exclusively linked to the presence of a thought disorder.

General Discussion

The main purpose of this article was to examine the cognitive mechanisms that may underlie formal thought disorders in schizophrenia. Current approaches to understanding the cognitive substrates of FTD have emphasized the role of anomalies in semantic memory. Specifically, two types of anomalies have been proposed and widely explored: knowledge disorganisation in semantic memory and heightened automatic spreading activation in semantic networks. However, empirical data has provided inconsistent results.

Results from Study 1 are inconsistent with the proposal that knowledge disorganisation is related to the FTD disorder. On the contrary, the results of Study 1 showed nearly identical knowledge organisations for FTD,

Appendix I

non-FTD patients and healthy controls. Note that we used a similarity rating task to capture knowledge organization because the ratings reflect the underlying knowledge organization of the person doing the task without the involvement of factors related to controlled semantic retrieval or mental speed (Bajo, Cañas, Gonzalvo & Gómez-Ariza, 1999). Hence, our results suggest that when semantic retrieval and speed of processing are controlled, the organization of semantic knowledge seem to be very similar for FTD, non-FTD patients and healthy controls.

This similar organisation was observed when examining both hierarchical and non-hierarchical relations among the concepts. This is interesting because these two methods of analysis capture different conceptual relations. It would be possible to argue that the lack of differences when comparing the results of the two patients group and the controls in the hierarchical cluster analysis reflects only similar global organization of very distinct concepts and categories, but that the FTD could still show more subtle within categories differences. That is, FTD patients could show the same hierarchical grouping than the non-FTD patients and the controls, but at the same time differ from the other groups in the semantic distances between more similar within category concepts. However, the use of the non hierarchical pathfinder analysis, which captures pairwise relations between concepts, rules out this explanation. When similarity values between the patients and controls networks were

Appendix I

calculated and compared, there were no differences among the groups. Therefore, we can conclude that, not only are hierarchical groups of concepts similar in FTD and non-FTD patients, but that more subtle between concepts relations are also similar.

These results are consistent with recent findings from Kring, Barret & Gard (2003) which examined whether schizophrenic patients and healthy controls had comparable knowledge structures of affective phenomena. Participants performed a similarity rating task with affect words. Multidimensional scaling analyses showed that the structure of affective knowledge was similar in patients and controls. Hence, it appears that knowledge structures in different domains are preserved in schizophrenia.

It is worth noting that similarity ratings seem to be especially suitable for examining knowledge organisation independently of the processes used to access this knowledge. Studies that have employed scaling or clustering analyses have frequently been applied to the patients' output in fluency or free recall tasks (Brebion et al., 2004; Chance et al., 2002) and these tasks involve costly retrieval processes. In addition, fluency tasks are time-locked, so mental slowness can significantly influence the results. In the similarity rating task, the concepts are presented until the participants respond; thus, participants are not required to recover particular concepts from memory. In addition, since fast responses are not required, mental slowness does not affect the

Appendix I

results. When this task is used (Study 1), FTD patients do not show disorganised semantic representations.

In contrast, the results of Study 2 revealed deficient inhibitory automatic processes acting in the semantic networks of patients with FTD. Thus, these patients were not negatively affected by the presence of related word primes when naming picture targets, while non-FTD patients and control participants showed more naming errors in the related condition. As mentioned above, some studies have reported increases in the priming effects of distantly related information for FTD patients (Spitzer et al., 1993; Weisbrod, Maier, Harig, Himmelsbach, Spitzer, 1998), indicating a more diffuse spread of activation in semantic memory. Although, masked priming in picture naming cannot be directly compared with unmasked word priming, the results of Study 2 suggest that this more diffuse activation could be caused by failures in the inhibitory processes acting upon the semantic networks. Inhibitory automatic processes would counteract spreading activation. If these inhibitory processes are deficient in FTD patients, this would make activation spread over greater distance, and it could lead to the tangential answers, made-up words and unintelligible speech that characterize FTD. Interestingly, FTD patients showed a tendency to have facilitation (less errors) when the targets were preceded by related primes suggesting that non-inhibited target representations are activated, but not inhibited by related primes.

Appendix I

These findings are consistent with some recent data showing a relation between inhibition and FTD. Kerns & Berenbaum (2002), in a meta-analysis of cognitive impairments of FTD, concluded that two facets of executive functioning, inhibition and context memory might be particularly associated with FTD. Although we have examined automatic inhibition and not executive inhibition, FTD could be associated with both types of inhibition. Indeed, different types of inhibition could be associated with different characteristics of FTD speech. For example, impaired executive inhibition might be associated with difficulty in planning the message, such as maintaining the discourse topic, planning upcoming speech, or inhibiting irrelevant issues. On the other hand, impaired automatic inhibition in semantic networks is likely to be associated with tangential responses, neologisms and loosening or indirect associations. That is, deficient automatic inhibitory processes in semantic networks would lead to the intrusion of words semantically associated to earlier words of the speech, which have been internally activated by previous production processes.

On the whole, the evidence suggests that the cognitive substrates of FTD are not related to knowledge organisation in semantic memory, but to inhibitory processes that operate on this stored information to make a speech coherent and meaningful. Future research should address the range of inhibitory deficits in people

Appendix I

with FTD. It should examine whether impairment in different types of inhibition could lead to different features of disordered thought and speech. It is also important to explore whether the impairment in inhibitory processes is uniquely associated to FTD or if it is associated to other symptoms or clusters of symptoms. Finally, a crucial issue is to explore whether the impairment of inhibitory processes could diminish or even be eliminated through cognitive training.

Appendix I

REFERENCES

- Alario, F.X., Segui, J., & Ferrand, L. (2000). Semantic and associative priming in picture naming. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 53A3, 741-764.
- Aloia, M.S., Gourovitch, M.L., Missar, D., Pickar, D., Weinberber, D.R., & Goldberg, T.E. (1998). Cognitive substrates of thought disorder, II: Specifying a candidate cognitive mechanism. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1677-1684.
- Amminger, G.P., Edwards, J., & McGorry, P.D. (2002) Estimating cognitive deterioration in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 181, 164-165.
- Bajo, M.T., Cañas, J.J., Gonzalvo, P., & Gómez-Ariza, C.J. (1999). Changes in categorization as a function of expertise and the context in elementary mechanics. In Kayser, D., Svosniadou, S. (Eds.), *Modelling Changes in Understanding*. Chapter 1, pp 22-43. Elseviere Science.
- Bajo, M.T., Puerta-Melguizo, M.C. & Macizo, P. (2003). The locus of semantic interference in picture naming. *Psicológica*, 24, 31-55
- Barch, D. M., Cohen, J. D., Servan-Schreiber, D., Steingard, S., Steinhauer, S. S., & Kammen, D. P. (1996). Semantic Priming in Schizophrenia: An Examination of Spreading Activation Using Word pronunciation and Multiple SOAs. *Journal of Abnormal Psychology*, 105 (4), 592-601.

Appendix I

- Bell, M.D., Lysaker, P.H., Milstein, R.M., Goulet, J.G. & Lindenmayer, J.P. (1994). Five factor model of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 52, 295-303.
- Bleuler, E. (1911). *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. International University Press. New York.
- Brébion, G., David, A.S., Jones, H. & Pilowsky, L.S. (2004). Semantic Organization and Verbal Memory Efficiency in Patients with Schizophrenia. *Neuropsychology*, 18 2, 378-383.
- Brébion, G., Amador, X., David, A., Malaspina, D., Sharif, Z., & Gorman, J.M. (2000). Positive symptomatology and source monitoring failure in schizophrenics: An analysis of symptom-specific effects. *Psychiatry Research*, 95, 119-131.
- Cutting, J.C., & Ferreira, V.S. (1999). Semantic and phonological information flow in the production lexicon. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 25, 318-344.
- Chance, S., Collinson, S., James, A., & Crow, T. (2002). Abnormalities of the semantic network in adolescent subjects with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 53, 118.
- Gourovitch, M.L., Goldberg, T.E., & Weinberger, D.R. (1996). Verbal fluency deficits in patients with schizophrenia: semantic fluency is differentially

Appendix I

- impaired as compared to phonologic fluency. *Neuropsychology*, 10, 573-577.
- Goldberg, T.E., Aloia, M.S., Gourovitch, M.L., Missar, D., Pickar, D., & Weinberger, D.R. (1998). Cognitive Substrates of Thought Disorder, I: The Semantic System. *American Journal of Psychiatry*, 155 12, 1671-1676.
- Gouzoulis-Mayfrank, D., Voss, T., Mörth, D., Thelen, B., Spitzer, M., & Meincke, U., (2003). Semantic hyperpriming in thought-disordered patients with schizophrenia: state or trait? A longitudinal investigation. *Schizophrenia Research*, 65, 65-73.
- Green, N.E.A., Done, D.J., Anthony, S.H., McKenna, P.J., & Ochocki, M. (2004). Can disorganisation of semantic memory account for the abnormalities of thought in schizophrenia – a controlled experimental study. *Schizophrenia Research*, 70, 233-240.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., & Opler, L.A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale PANSS for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-276.
- Kerns, J.G., & Berenbaum, H. (2002). Cognitive Impairments associated with formal thought disorder in people with schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 111, 2, 211-224.
- Kring, A.M., Barret, L.F., & Gard, D.E. (2003). On the broad applicability of the affective circumplex:

Appendix I

- Representations of affective knowledge among schizophrenia patients. *Psychological Science*, 14 (3), 207-214.
- Macizo, P., & Bajo, M.T. (2004). Semantic facilitation and lexical competition in picture naming. *Psicológica*, 25, 1-22.
- Maher, B.A. (1983). A tentative theory of schizophrenic utterance. Progress in Experimental Personality Research: Vol 12. *Psychopathology*. Academic Press, New York.
- Manschreck, T.C., Maher, B.A., Milavetw, J.J., Ames, D., Weisstern, C.C., & Schneyer, M.K. (1988). Semantic priming in thought disordered schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 1, 61-66.
- Moritz, S., Woodward, T. S., Küppers, D., Lausen, A, & Schickel, M. (2003). Increased automatic spreading of activation in thought-disordered schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 59 (2-3), 181-186.
- Paulsen, J.S., Romero, R., Chan, A., Davis, A.V., Heaton, R.K., & Jeste, D.V. (1996). Impairment of the semantic network in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 63, 109-121.
- Peralta, V., & Cuesta, M.J. (1994). Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale PANSS in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 53, 31-40.

Appendix I

- Phillips, T.J., James, A.C.D., Crow, T.J., & Collinson, S.L. (2004). Semantic fluency is impaired but phonemic and design fluency are preserved in early-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 70, 215-222.
- Puerta-Melguizo, M.C., Bajo, M.T., & Gómez-Ariza, C.J. (1998). Competidores semánticos: Estudio normativo de un conjunto de 518 pares de conceptos [Semantic Competitors: Normative Study of a set of 518 pairs of concepts]. *Psicológica*, 19, 321-343.
- Rossell, S.L., Rabe-Hesketh, S., Shapleske, J., & David, A.S. (1999). Is Semantic Fluency Differentially Impaired in Schizophrenic Patients with Delusions?. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21 5, 629-642.
- Schade, U., & Berg, T. (1992). The role of inhibition in a spreading-activation model of language production: II. The simulational perspective. *Journal of Psycholinguistic Research*, 21, 435-462.
- Spitzer, M., Braun, U. Hermle, L., & Maier, S. (1993). Associative Semantic Network Dysfunction in Thought-Disordered Schizophrenic Patients: Direct Evidence from Indirect Semantic Priming. *Biological Psychiatry*, 34, 864-877.
- Van Beilen, M., Pijnenborg, M., van Zomeren, D.H., van den Bosch, R.J., Withaar, F.K., & Bruma, A. (2004).

Appendix I

What is measured by verbal fluency tests in schizophrenia? *Schizophrenia Research*, 69, 267-276.

Weisbrod, M., Maier, S., Harig, S., Himmelsbach, U., & Spitzer, M., (1998). Lateralized semantic and indirect semantic priming effects in people with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 172, 142-146.

Appendix I

APPENDIX A

Stimulus materials used in Experiment 1 (Stimuli were presented in Spanish. Approximate English translations are given in brackets).

ser vivo (living creature)

planta (plant)

árbol (tree)

flor (flower)

rosa (rose)

margarita (daisy)

animal (animal)

ciervo (deer)

trucha (trout)

pájaro (bird)

canario (canary)

petirrojo (robin)

mineral (mineral)

hierro (iron)

metal (metal)

rubí (ruby)

Appendix I

APPENDIX B

Stimulus materials used in Experiment 2 (Stimuli were presented in Spanish. Approximate English translations are given in brackets. Unrelated targets were the same pictures with different primes).

<i>Prime</i>	<i>Related Targets</i>
ciervo (deer)	ardilla (squirrel)
embudo (funnel)	cazo (pan)
muñeca (doll)	columpio (swing)
plato (dish)	copa (glass)
cucharón (ladle)	cuchara (spoon)
sartén (frying-pan)	cuenco (saucer)
tetera (teapot)	jarra (jug)
postal (postcard)	sobre (envelope)
ojo (eye)	pelo (hair)
pulmones (lungs)	cerebro (brain)
oreja (ear)	labios (lips)
pierna (leg)	mano (hand)
granja (farm)	casa (house)
museo (museum)	iglesia (church)
tuerca (nut)	destornillador (screwdriver)
tenazas (pliers)	espátula (spatula)
tijeras (scissors)	hacha (axe)
libélula (dragonfly)	araña (spider)
escorpión (scorpion)	escarabajo (beetle)
mariquita (ladybird)	abeja (bee)

Appendix I

<i>Prime</i>	<i>Related Targets</i>
pan (bread)	rosquilla (ring-shaped cake)
vaca (cow)	burro (donkey)
hiena (hyena)	alce (elk)
delfín (dolphin)	caballo (horse)
elefante (elephant)	canguro (kangaroo)
tigre (tiger)	cebra (zebra)
rinoceronte (rhinoceros)	hipopótamo (hippopotamus)
tiburón (shark)	león (lion)
oso (bear)	leopardo (leopard)
toro (bull)	lobo (wolf)
pájaro (bird)	águila (eagle)
pavo (turkey)	avestruz (ostrich)
pato (duck)	buitre (vulture)
vaso (glass)	batidora (mixer)
caja (box)	cofre (chest)
plátano (banana)	cacahuete (peanut)
taza (cup)	cuchillo (knife)
limón (lemon)	ciruela (plum)
uva (grape)	fresa (strawberry)
pera (pear)	naranja (orange)
cinzel (chisel)	alicates (pincers)
pincel (paint-brush)	caballete (easel)
tornillo (screw)	chincheta (drawing pin)
flamenco (flamingo)	cisne (swan)
yoyo (yoyo)	patinete (skate)
peonza (spinning top)	balón (ball)

Appendix I

Prime

Related Targets

paleta (shovel)	béisbol (baseball)
salero (salt-cellar)	colador (strainer)
pulpo (octopus)	langosta (lobster)
silla (chair)	banco (seat)
martillo (hammer)	clavo (nail)
lámpara (lamp)	bombilla (bulb)
hamaca (hammock)	cama (bed)
mesa (table)	escritorio (desk)
taburete (stool)	mecedora (rocking-chair)
tortuga (turtle)	caracol (snail)
camión (truck)	velero (sailboat)
tractor (tractor)	bicicleta (bike)
zanahoria (carrot)	calabaza (pumpkin)
berenjena (aubergine)	alcachofa (artichoke)
hormiga (ant)	gusano (worm)
arpa (harp)	acordeón (accordion)
maracas (maracas)	armónica (harmonica)
tambor (drum)	trombón (trombone)
violín (violin)	piano (piano)
margarita (daisy)	árbol (tree)
palmera (palm-tree)	cactus (cactus)
gorra (cap)	abrigo (coat)
tren (train)	autobús (bus)
sombrero (hat)	bota (boot)
corbata (tie)	camisa (shirt)
pantalones (trousers)	chaleco (waistcoat)

Appendix I

Prime

Related Targets

tirantes	(shoulder straps)	manopla	(mittens)
ladrillo	(brick)	chimenea	(chimney)
judía	(bean)	guisante	(pea)
puerta	(door)	escalera	(stairs)
falda	(skirt)	blusa	(blouse)
serpiente	(snake)	lagarto	(lizard)
fusil	(gun)	arco	(bow)
tanque	(tank)	granada	(grenade)

APPENDIX II:

Inhibitory processes in memory are impaired in schizophrenia: Evidence from retrieval induced forgetting

(in Soriano, M. F., Jiménez, J. F., Román, P., and Bajo. M. T. (submitted). Inhibitory processes in memory are impaired in schizophrenia: Evidence from retrieval induced forgetting. *British Journal of Psychology*).

ABSTRACT

Schizophrenic patients are known to exhibit inhibitory impairments in response suppression and selective attention. However, the impairment of inhibitory control in memory retrieval has not clearly been documented. In two experiments, we investigate inhibition in memory retrieval by using the retrieval practice procedure. In Experiment 1, a cued recall final test was used. Consistent with previous research, we found similar Retrieval-Induced-Forgetting (RIF) effects in schizophrenic patients and in controls. However, these effects could be the result of interference/blocking or the results of inhibition. In order to reduce the influence of blocking, in Experiment 2 we used a recognition test. We found that RIF was reduced in patients, compared to healthy controls. The elimination of RIF effect in patients, when the influence of blocking is reduced, indicates that inhibitory processes in memory are altered in schizophrenia. In addition we correlated RIF scores with scores of positive symptomatology such as hallucinations, however these correlations were not significant. Results suggest that schizophrenic patients suffer from critical impairments in inhibitory processes involved in memory retrieval, similar to the inhibitory deficits found in other cognitive domains.

KEYWORDS: schizophrenia, retrieval induced forgetting, inhibition.

Appendix II

Schizophrenic patients have been shown to suffer inhibitory impairments in different cognitive domains. For example, it has been found that they exhibit difficulties to ignore irrelevant targets (Park, Püschel, Sauter, Rentsch & Hell, 2002), and to suppress prepotent responses (Weisbrod, Kiefer, Marzinzik & Spitzer, 2000). However, there are few studies that have examined the possible impairment of inhibitory processes during memory retrieval in schizophrenia.

Suppressing irrelevant memories, thoughts, or mental images plays an important role in everyday life. In fact, some symptoms that characterize schizophrenia can be explained by deficits to inhibit mental representations. For example, several authors (Morrison, 2001; Badcock, Waters & Maybery, 2007) have noted the similarity between hallucinations and unwanted intrusive thoughts. Morrison & Baker (2000) have shown that patients who experience hallucinations have also more intrusive thoughts than patients who do not hallucinate. In a similar vein, Hemsley (2005) has proposed that hallucinations might be related to an inhibitory dysfunction which results in the emergence of redundant or irrelevant material from long term memory into awareness. If schizophrenic patients have difficulties to inhibit mental events, then intrusive, repetitive or unwanted memories will continuously interfere and intrude into consciousness. In this sense, inhibitory

Appendix II

impairments in memory could explain the intrusive nature of hallucinations in schizophrenia.

It has been proposed (Anderson, 2003, Anderson & Bell, 2001; Anderson & Spellman, 1995) that inhibitory functioning in memory is similar to inhibitory processes in other cognitive domains, such as selective attention or response competition. In these domains, inhibitory processes are recruited in order to reduce interference from irrelevant stimuli, or competing but irrelevant responses. Similarly, inhibitory processes in memory would act to reduce the interference caused by competing items during memory retrieval. For example, if we try to remember what type of fruit we had yesterday for dinner, we need to reduce the interference produced by the activation of the different fruits that we ate the day before yesterday, or even of those that I ate for today's breakfast. That is, successful retrieval of facts or episodes is facilitated by the suppression of related competing memory traces.

In this line, a number of studies have shown that the fact of retrieving information may cause the forgetting of related information (e.g., Anderson, Bjork & Bjork, 1994, 2000; Blaxton & Neely, 1983; see Anderson & Neely, 1996 for a review). Although previous retrieval increases the probability of retrieving the recovered items in a subsequent memory test, certain non-retrieved items can become less available to recall from long-term memory (Anderson & Bell, 2001; Ciranni & Shimamura, 1999;

Appendix II

Gómez-Ariza, Lechuga, Pelegrina, & Bajo, 2005; Levy & Anderson, 2002). This phenomenon is known as retrieval induced forgetting (RIF).

Retrieval induced forgetting has been studied in the retrieval practice paradigm. This paradigm consists of three phases (Anderson et al., 1994). First, participants are asked to study a list of category-exemplar pairs (e.g., Fruit-Orange) for a later memory test. Second, participants are cued to recall half of the exemplars from half of the presented categories (Rp+ items) by means of a category plus word stem cue (e.g., Fruit Or___). The consequence of this retrieval practice phase is that three subsets of item are created: practiced items (Rp+ items), items that belong to the practiced category, but they themselves were not practiced (Rp- items), and items which were not practiced and belong to an unpracticed category (Nrp items). Third, after a retention interval (from 5 to 20 min.), the final phase of the paradigm is conducted: participants are presented with all the studied category names and they are asked to recall as many exemplars as possible from each of the presented categories. Anderson et al. (1994) demonstrated that the probability of recalling the Rp- items was significantly lower than the probability of recalling the Nrp items, that is, retrieval of some members of the category (Rp+) had the effect of reducing the probability of recalling the unpracticed members of that category. They also claimed that inhibition of competing memories was the mechanism

Appendix II

producing the RIF effect: during the retrieval practice phase, Rp- items are inhibited to reduce their competing effects and to facilitate recall of the Rp+ items.

However, other non-inhibitory explanations have been proposed, such as blocking or response competition (Raaijmakers & Shiffrin, 1981; for a review see Anderson & Neely, 1996). From this view, the RIF effect would be produced by the direct impact of competing memories. When a response is strengthened, the relative strength of the remaining items declines, and whenever the participant tries to recall one of the remaining items, the strengthened item would have a retrieval advantage and it will intrude so that the subject may leave their efforts to recall the remaining items. Such processes would influence RIF effects specially when free-recall tests, or cued-recall tests (when the cue used is the category name) are used as final tests. That is so because the subjects tend to recall first the practised items, and this reduces the probability of recovering the non-practised items.

However, this non-inhibitory account can not explain some findings such as cue-independent forgetting. That is, non-inhibitory theories predict that RIF should only be found when the cue used to perform retrieval practice is presented during attempts to recall related traces. However, RIF has been found even in conditions where Rp- items are tested with a cue different from that used during study and retrieval practice (Anderson & Spellman, 1995). Furthermore, RIF has been observed not

Appendix II

only in recall tests, but also in recognition (Gómez-Ariza, et al., 2005; Hicks & Starns, 2004). The fact that RIF effects are independent on the type of final test used (Bajo, Gómez-Ariza, Fernández & Marful, 2006) suggests that the memory traces for the Rp- items have been inhibited and they are therefore less available. RIF effects in recognition are difficult to explain by blocking or competition between RP- and Rp+ during retrieval.

Two studies have explored RIF effects in patients with chronic schizophrenia. Nestor, Piech, Allen, Niznikiewicz, Shenton, & McCarley (2005) found that patients and controls showed similar RIF, using a typical RIF task with a standard recall task as the final memory test (Experiment 1). However, they failed to show RIF effects when independent cues were used (Experiment 2) both in patients and in controls. They interpreted the results as suggesting that the observed effects in Experiment 1 were probably due to competition, and not to inhibition. Because both patients and controls behave similarly in Experiment 2, when competition was reduced, little could be concluded about whether schizophrenic patients exhibit inhibitory deficits in memory.

Recently, AhnAllen, Nestor, McCarley, & Shenton (2007) have examined RIF effects in recall and recognition in schizophrenic patients. Again, they found that both groups showed similar RIF effect in recall. For recognition, the two groups showed a different pattern of performance, but in the opposite direction than expected: whereas both

Appendix II

groups showed the RIF effect for dominant categories, only patients showed the RIF effect for associates belonging to weak categories. Thus, patients showed enhanced RIF compared to controls. This would suggest that patients were stronger inhibitors than controls. However, this study had an important limitation: since the recognition test was always performed after the recall test, it is very likely that performance in the recall test influenced performance in the recognition test. That is, if retrieval induced forgetting occurred during recall so that some items were better recalled (Rp+ and Nrp) than others (Nrp), it is very possible that items that were successfully recovered during the recall task were strengthened and, as a consequence, they were better recognised later.

In addition, when interpreting results from RIF tasks in schizophrenia, we should have in mind what Anderson (Anderson & Levy, in press) has named “the correlated cost and benefits problem”. This expression refers to the difficulty to disentangle the costs of retrieval inhibition and its benefits to reduce blocking in the final test, since both (costs and benefits) are usually correlated. The same inhibitory abilities that suppress the competitor during retrieval practice (causing the lower recall of Rp-), reduce the blocking and competition from practiced items during the final test (facilitating the recall of Rp-). Hence, if a group of individuals have reduced inhibitory abilities, they will not suppress the competitor during retrieval-practice (resulting in reduced RIF), but they will not, for the same

Appendix II

reasons, be able to suppress interference from the practiced items on the final test. This inability to suppress interference in the final test would lead to exaggerated blocking from practiced items (reflecting an increased RIF). Therefore, the mixed effect of reduced inhibition of competitors during retrieval-practice, and reduced suppression of interference during the final test might cause a similar RIF effect in individuals with impaired inhibitory abilities and in individuals with high inhibitory abilities. This problem can be solved redesigning the final assessment of inhibition so that the potential contribution of blocking and interference is reduced or eliminated during the final test (Anderson & Levy, in press). This issue is of great importance since previous findings showing intact or enhanced RIF effects in schizophrenic patients have employed recall test (AhnAllen et al., 2007; Nestor et al, 2005), and therefore, findings may be the result of the correlated cost and benefit problem. As we have discussed, recall tests are especially vulnerable to the effects of blocking.

To sum, the evidence regarding retrieval inhibition in schizophrenia is not clear or consistent. If inhibitory processes in memory retrieval are similar to inhibitory processes in other cognitive domains, impaired retrieval inhibition in schizophrenia would be expected. However, this has not been the case in most studies. The studies that have employed the retrieval practice paradigm have found intact inhibitory effects in schizophrenic patients.

Appendix II

Nevertheless, if we consider the methodological and theoretical problems that we have outlined, it seems likely that normal RIF effects in schizophrenia reflect the influence of blocking on the final test, and not only inhibition of the memory representations.

Hence, in this study our main goal was to clarify this issue. To this end, we assessed RIF effects in schizophrenic patients and controls in recall (Experiment 1) and recognition (Experiment 2) tasks. If retrieval inhibition is preserved in schizophrenia, we would expect to find similar RIF effects in patients and controls both in recall and recognition. However, if retrieval inhibition is impaired in schizophrenia, we would predict that schizophrenic patients would show a normal RIF effect in recall, replicating results from Nestor et al., (2005); but reduced or eliminated the effect in recognition. The use of a recognition test would reduce the influence of blocking, and therefore, the correlated costs and benefits problem would be eliminated. These results would suggest that RIF effects found in schizophrenia in previous research (Nestor et al., 2005) reflect their increased susceptibility to blocking from Rp+ items in the final test.

Second, we aimed to explore the relationship between inhibition in schizophrenia and hallucinations. Several hypothesis regarding hallucinations involve the notion of intrusions and inhibitory difficulties (Hemsley, 2005; Morrison & Baker, 2000). Waters, Badcock, Maybery, & Michie (2003), have found an association

between a deficit in intentional inhibition in memory in schizophrenia and hallucinations. Impaired processes of inhibition in memory might cause the intrusions of unwanted or irrelevant concepts or images into consciousness; and it has been suggested that the interpretation of these intrusions might result in the hallucinatory experience (Morrison & Baker, 2000). A deficit in retrieval inhibition would make difficult the selection and retrieval of information in memory, resulting in greater interference from related memory traces. Hence, we explored whether impaired retrieval inhibition is related to hallucinations in schizophrenia.

EXPERIMENT 1

The purpose of Experiment 1 was to replicate the intact RIF effect in schizophrenic patients when a recall final test is used. To this end, we used the standard RIF procedure (Anderson, Bjork & Bjork, 1994). In addition, we wanted to explore whether there is a relationship between the magnitude of this effect and hallucinations.

Method

Participants

Participants were 30 outpatients at the Rehabilitation Unit of St. Cecilio Hospital in Granada. These patients were selected because in their clinical history, they were diagnosed with schizophrenia, schizophreniform disorder or schizo-affective disorder according to DSM-IV criteria. The patients' diagnosis was confirmed through a clinical interview performed by the

Appendix II

clinical psychologist of the Unit. In addition, the Spanish version (Peralta & Cuesta, 1994) of The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay, Fiszbein & Opler, 1987) was used to evaluate patients' current clinical state; and some additional demographic information was obtained (see Table 1).

Table 1.- Demographic information of patients and controls in Experiment 1. Mean educational level was measured on a scale from 1 to 5 where 1 meant No formal education, but he/she can read and write, 2 meant 8 years of formal education; 3 meant 12 years of formal education; 4 meant 15 years of formal education and 5 meant 17 years of formal education.

	Mean Age	Mean Educational level	Gender	Mean Length of illness
Patients	39.17	2.5	Male: N = 26 Female: N = 4	16.3
Controls	42.61	2.33	Male: N = 8 Female: N=12	

The PANSS test was administered by experienced staff, either a clinical psychologist or a doctor. At the time of testing, all patients were taking antipsychotic

Appendix II

medications with good compliance. Most of the patients were receiving atypical neuroleptic medications, usually risperidone, olanzapine or clozapine, while the rest were receiving typical neuroleptic medications, usually haloperidol. Previous to the study, they signed informed consent forms in accordance with Ethical Committee of St. Cecilio Hospital. In addition, eighteen healthy adult control participants were recruited from the family members of the clinical and research staff of the Unit. Care was taken that none of the control participants had family members with history of schizophrenic disorders. Participants from both groups with substance use disorders, neurological illness, history of head trauma, mental retardation or other medical illness were excluded. There were no significant differences between patients and controls concerning age and educational level according to t-tests for independent samples (both $ps > 0.05$).

Materials

Eight categories, two of which were used as fillers, were drawn from Batting & Montague (1969). Six exemplars were chosen from each one. No two exemplars began with the same first two letters (or with the same first two letters of an unselected, but frequent exemplar of the selected categories). No exemplar consisted on a compound word.

Learning notebooks were constructed from the 36 experimental and 12 filler items. Category-exemplar pairs were presented on individual pages in paired-associate

Appendix II

format (e.g., FRUTA-plátano). The order of pairs within a notebook was blocked and randomized. In order to avoid that two adjacent items belonged to the same category, six blocks were created of six items. Each block contained one exemplar from each experimental category. The order of exemplars within each block was randomized. Filler exemplars were included at the beginning and end of notebooks to avoid possible primacy and recency effects, and they were also included throughout the notebook, when two categories were placed adjacently. Two different learning notebooks were constructed by varying the order of the blocks.

Retrieval practice notebooks were constructed from half of the exemplars of half of the categories, and some filler items. All experimental items were practiced three times. Each page of the notebook contained the category label and the first two letters of the exemplar (e.g., FRUTA-pl_____). Categories and exemplars practiced were counterbalanced: four different versions of the material were generated so that category-exemplar pairs assigned to the Rp+, Rp- and Nrp were different for each of them. Therefore, a fourth of the participants received each of the versions. Similar to the learning notebooks, blocks were created so that each block was composed of one exemplar from each category. Filler items were included at the beginning and end of the notebook, but also to separate blocks of experimental items. Two different orders of presentation were randomized for each version, so eight

Appendix II

retrieval-practice notebooks were used. A reasoning task was introduced as an unrelated task between retrieval practice and final recall phases. The final recall notebooks were constructed with the experimental category labels, written at the top of each page. Again, two different orders were randomized, so that two different final recall notebooks were created.

Procedure

All participants were tested individually in a quiet room. The experiment consisted of four phases: learning, practice, distracter and final recall. In the learning phase, each participant was given a learning notebook, with an instruction page. The experimenter also read the instructions aloud. They were required to study each category-exemplar pair for 5 seconds. After each 5 seconds passed, the experimenter signalled them to turn the page and they had to study the following pair. This sequence was repeated until all pairs had been presented.

After finishing the learning phase, learning notebooks were collected and participants received retrieval-practice notebooks and instructions for the retrieval practice phase. Participants were randomly assigned to one of four practice counterbalancing conditions and to one of two practice order for that condition. They were told that each page would contain one category label with the first two letters of an exemplar that they had studied previously; and they had to retrieve and write down the appropriate exemplar. They were given

Appendix II

8 seconds to recall and write each exemplar, and they were signalled to turn pages by the experimenter.

Once participants finished the retrieval practice phase, they performed the reasoning task during 5 minutes. At this point, participants were presented with the final recall notebook containing 6 pages with the name of the six experimental categories. Again, participants were randomly assigned to one of two random testing orders. They were told that they would write as many of the exemplars studied belonging to that category as possible. They were given 30 seconds for each category, and were then instructed to turn the page. The participants took about 30 minutes to complete the whole task.

Results

In order to check for facilitation and forgetting effect, we performed two Analyses of Variance (ANOVA) on the percentage of words recalled in the final test. The first analysis involved comparing memory for Rp+ and Nrp items (facilitation), while the second analysis involved contrasting memory for Rp- and Nrp items (forgetting).

Comparison between healthy controls and schizophrenic patients.

The percentage of correct recall in the retrieval practice phase was 73.9 for the schizophrenic group, and 75.1 for the control group. Table 2 shows the percentages of correct recall and standard deviations in the final recall test in each group. A 2 x 2 ANOVA was performed with

Appendix II

Group (patients versus controls) as between-participants variable and Practice (Rp+ versus Nrp) as within-participants variable.

Table 2. Mean percentages and Standard deviations of correctly recalled exemplars during the final phase (Experiment 1)

Group	Retrieval practice status		
	Rp-	Nrp	Rp+
Patients	12.47 (2.3)	18.03 (2.9)	45.33 (3.67)
Controls	18.11 (2.97)	27.61 (3.74)	58.05 (4.74)

The results of this analysis showed that the facilitation effect of practice was significant, $F(1, 46) = 129.5$, $MSe = 18800$, $p < .05$, with participants recalling more Rp+ than Nrp items. The effect of Group was significant, $F(1,46) = 5.5$, $MSe = 2797$, $p < .05$: controls recalled more items than patients. However, the interaction was not significant, $F < 1$, reflecting that the facilitation effect of practice was similar for controls and patients.

Regarding the forgetting effect, a 2 (patients vs controls) x 2 (Rp- vs Nrp) ANOVA yielded a significant

Appendix II

effect for Group, $F(1, 46) = 3.08$, $MSe = 1303$, $p < .05$, and a significant effect for Practice, $F(1,46) = 18.72$, $MSe = 1207$, $p < .05$. Controls recalled more items than patients, and the percentage of recall was smaller for Rp- items than for Nrp items, reflecting an overall RIF effect. However, the interaction between the two variables was not significant, $F(1,46) = 1.27$, $MSe = 87$, $p > .05$; both patients and controls showed reliable forgetting effects ($F(1,46) = 6.78$, $MSe = 464.82$, $p < .05$; and $F(1,46) = 11.85$, $MSe = 812.25$, $p < .05$, respectively). These results indicate that, despite group differences in overall recall, both groups displayed the negative effect of retrieval practice.

Correlations with symptomatology, length of illness and medication dosages

In order to study the possible relation between hallucinations and inhibition, we calculated a RIF score for each patient, (Nrp) – (Rp-), and correlated it with the hallucinations item of the PANNS scale. This correlation was not significant, $r = .16$; $p = .4$. We also performed correlations between the magnitude of the RIF score and the length of illness, ($r = -.24$; $p = .24$). This correlation was not significant ($p > .05$). Finally, we clustered the items of the PANSS (positive, negative, cognitive, hostility and emotional clusters) and we correlated them with the magnitude of RIF effect (see Table 3). Again, none of these correlations were significant ($p > .05$).

Appendix II

Table 3. Correlations coefficients between clusters of symptoms and magnitude of RIF effect in Experiment 1.

	PANSS Total Score	PANSS Positive symptoms	PANSS Negative symptoms	PANSS Cognitive symptoms	PANSS Hostility	PANSS Excitement
RIF effects at recall	-.16	.20	-.19	-.18	-.09	-.11

Discussion

A similar RIF effect was found in schizophrenic patients and in controls, replicating findings from Nestor et al., (2005). Although these authors conclude from their results that inhibitory memory control is not disturbed in schizophrenia, a different interpretation is possible. Schizophrenic patients may have deficits in inhibiting competing information in memory, and as a consequence they could suffer greater influence of blocking in the final recall test. These blocking processes would also lead to normal RIF effects despite the deficits in inhibition. That is, normal RIF effects in schizophrenia do not necessarily reflect intact inhibitory processes in memory retrieval, but their greater vulnerability to interference (see Anderson & Levy, in press, for a detailed account of this idea). To further explore this hypothesis, a recognition final test was employed in Experiment 2. The influence of blocking

Appendix II

and competition is reduced in recognition tests. Hence, we predicted that, if inhibitory processing is disturbed in schizophrenia, we should find reduced RIF effects for schizophrenic patients when a recognition test is used. Contrary to our expectations, the magnitude of RIF did not correlate with the hallucination score, indicating that whatever process was producing the RIF effect in this experiment was acting equally for patients with different hallucination scores. This result will be discussed further in the general discussion.

EXPERIMENT 2

Method

Participants

Participants were 26 outpatients at the Mental Health Day Centre of St. Agustín Hospital in Linares. Inclusion and exclusion criteria were similar to those mentioned in Experiment 1. All patients signed informed consent forms. Twenty two healthy participants were recruited from the community and tested. There were no significant differences between the patients and the controls concerning age and educational level (see Table 4) according to t-test for independent samples (all $ps > 0.05$).

Appendix II

Table 4. *Demographic information of patients and controls in Study 2. Mean educational level was measured as in Experiment 1.*

	Mean Age	Mean Educational level	Gender	Mean Length of illness
Patients	32.69	2.08	Male: N = 19 Female: N = 7	11.76
Controls	34.22	2.4	Male: N = 8 Female: N = 15	

Materials

Categories and exemplars were the same as those used in Experiment 1. However, notebooks were not used as the stimuli were displayed on a computer screen.

Procedure

Participants were tested individually in a quiet room. Participants were told that different Category-exemplar pairs were to be presented and that they should learn them. Pairs were presented individually on the centre of the screen for 5 seconds. The order of pairs was blocked and randomized, as in Experiment 1. Filler exemplars were included at the beginning and end of the list.

Appendix II

Immediately after the learning phase, participants carried out the retrieval practice phase. The category label and the first two letters of the exemplar were presented individually on the screen for 8 seconds. Participants were told to recall and name aloud the exemplar that matched the clues. The experimenter registered the responses. Again, four versions of the task were constructed and participants were randomly assigned to one of the four counterbalancing conditions. Filler items were included at the beginning and end of the list, but also to separate blocks of experimental items.

Right after the retrieval practice phase, participants performed an unrelated reasoning task for 5 minutes. In the final recall phase, a recognition test was used. Participants were presented with the 36 studied items and with 36 new items. 18 new items were exemplars from different categories to those studied, and 18 new items were new exemplars from the same categories studied in the study phase. Each exemplar appeared in the centre of the computer screen and remained there until the participant responded. Participants pressed the 'm' key on the keyboard for 'yes' responses and the 'v' key for 'no' responses. If participants were not familiarised with computers, they were instructed to say aloud their responses and the experimenter presses the corresponding keys.

Results

Appendix II

Comparison between healthy controls and schizophrenic patients.

The percentage of correct recall in the retrieval practice phase was 66.67 in the schizophrenic group and 77.97 in the control group. Table 5 shows the percentages of correct recall and standard deviations in the final recall test in each group.

Table 5. Mean percentages and Standard deviations of correctly recalled exemplars during the final phase (Experiment 2)

Group	Retrieval practice status		
	Rp-	Nrp	Rp+
Patients	59.83 (4.64)	61.11 (3.5)	86.32 (2.51)
Controls	56.06 (5.05)	65.4 (3.8)	90.4 (2.73)

As in Experiment 1, two analyses were performed to evaluate facilitation and forgetting effects. A 2 (patients vs controls) x 2 (Nrp vs Rp+) ANOVA showed that the facilitation effect was significant, $F(1, 46) = 133.3$, $MSe = 15000$, $p < .05$; participants recalled more Rp+ than Nrp items. The effect of Group was not significant, $F(1,46)$

Appendix II

=1.1, $MSe = 418$, $p > .05$, nor the interaction, $F < 1$. There were no differences between groups in overall recall, and both groups showed the standard facilitation effects of practice.

To assess retrieval induced forgetting, a 2 (patients vs controls) x 2 (Nrp vs Rp-) ANOVA was performed. The effect of Practice was close to significant, $F(1,46) = 3.62$, $MSe = 672.7$, $p = .06$. There was no significant effect of Group, $F < 1$. The interaction Group x Practice did not reach significance, $F(1,46) = 2.09$, $MSe = 387.2$, $p > .05$. However, since we were particularly interested in the pattern of recall for patients and controls in these conditions (we had a priori hypothesis), and inspection of the means showed the expected pattern, we conducted further analyses for each group separately.

The analyses of simple effect revealed that controls recalled more Nrp items (65.4%) than Rp- items (56.06%), $F(1,21) = 5.13$, $MSe = 960.3$, $p < .05$, $\eta^2 = .20$, showing a reliable RIF effect. However, the difference between the recall of Nrp and Rp- items in the group of patients (61.11% vs 59.83%) was not significant, $F(1,25) = 0.11$, $MSe = 21.37$, $p > .05$, $\eta^2 = .00$. That is, patients failed to show the standard RIF effect.

The overall false alarm rate for patients and controls were 16.13 and 5.93 respectively ($t = 2.84$, $p < 0.05$). Hence, the recognition impairment of the patients group was also evident in their higher false alarm rate. To explore whether the lack of RIF effect in the patients was

Appendix II

related to possible biases in responding, we calculated separate false alarms rates for new exemplars belonging to practiced categories, and new exemplars from unpracticed categories for each group. Comparisons of the FA rate of new exemplars from practiced categories (23.5%), with those from unpracticed categories (20.51 %) was not significant for the patients group ($t = 1.27, p > .05$). Similarly, the false alarm rates for these two conditions were identical (9.6 and 9.6) for the control group, ($t < 1$). Hence, the presence of RIF in controls and the absence of it in patients seems not to be due to possible differences in the decision processes of the two groups.

Correlations with symptomatology, length of illness and medication dosages

Since we were interested in the relation between RIF and hallucinations, we performed correlation between RIF and hallucinations scores. Although, the results of the ANOVA indicated that there was no overall effect of RIF for the schizophrenic patients, it was possible that this would be mainly due to the specific impairment of inhibition in patients with hallucinations. However, results of the correlation analysis indicated that the magnitude of RIF was independent on the hallucination score ($r = -.09$). As in Experiment 1, we also computed a correlation between the magnitude of RIF effect and length of illness ($r = .28$), and the total symptomatology score provided by the PANNS ($r = -.15$). These correlations were not significant. Finally, we correlated the clusters of symptoms of the

Appendix II

PANSS with the RIF score. Only the correlation between RIF effect and negative symptoms was significant (see Table 6). However, this correlation was not statistically significant after using the Bonferroni correction for multiple comparisons, suggesting that this may be a spurious finding.

Table 6. *Correlations coefficients between clusters of symptoms and magnitude of RIF effect in Experiment 2.*

	PANSS Total Score	PANSS Positive symptoms	PANSS Negative symptoms	PANSS Cognitive symptoms	PANSS Hostility	PANSS Excitement
RIF effects at recognition	-.15	.08	-.4	.07	.15	-.01

Discussion

Results from Experiment 2 indicate that schizophrenic patients failed to show a standard RIF effect when a recognition test is used. These findings suggest that the intact RIF effect at recall exhibited by patients may be caused by interference and blocking, and not by the inhibition of the Rp- representations during the retrieval practice phase. When we reduced the influence of blockage by introducing a recognition test, the RIF effect was eliminated. Thus, inhibition seems to be impaired in schizophrenic patients.

General Discussion

The main purpose of this article was to investigate memory inhibition in schizophrenia. In Experiment 1, we replicated results from previous research, showing that schizophrenic patients exhibit normal RIF effects at recall. However, we hypothesized that this result may be due to the influence of blocking and competition between items at recall. If schizophrenic patients have impaired inhibitory processes, they would suffer from exaggerated blocking at recall. This increased blocking might lead to a RIF effect, even in the presence of inhibitory impairments. That is, following the proposal of Anderson (Anderson & Levy, in press), we assumed that the use of recall tests may induce misleading conclusions about individual differences in inhibitory processes.

Results from Experiment 2 are consistent with this hypothesis. We introduced a recognition test in a RIF paradigm, in order to reduce the influence of blocking and competition between Rp+ and Nrp in the final test. The results show that, when the influence of these non-inhibitory factors is reduced, patients do not show a RIF effect.

These findings have theoretical and methodological implications. First, they emphasized the importance of considering the correlated costs and benefits problem in the interpretation of the RIF effect. As Anderson & Levy (in press) have pointed out, an intact RIF effect can not rule out inhibitory difficulties in a specific population.

Appendix II

Inhibitory abilities can lead to difficulties to suppress the competitor during retrieval-practice but also to an increased blocking in the final test. If recall tests are used in the final memory phase of the retrieval practice procedure, both blocking and inhibition are confounded and any of them may be the caused of the obtained effects: RIF effect could be the result of inhibition, blocking or a mixture of both. Our results support this claim. When a recall test was used (Experiment 1) schizophrenic patients showed RIF effects that were similar in magnitude to those displayed by healthy individuals. However, when a recognition test (minimizing the influence of blocking) was used (Experiment 2), patients failed to show RIF effects. These results highlight the need of careful design of tasks when evaluating special populations, so that the correlated costs and benefits problem is avoided. They also suggest that previous research on RIF that have used recall tasks or a mixture of recall/recognition tasks may have lead to misleading conclusions.

Second, results show that schizophrenic patients have deficits in inhibitory processes in memory. As we mentioned, there are studies that have reported that schizophrenic patients exhibit difficulties to ignore irrelevant targets (Park et al., 2002), and to suppress prepotent responses (Weisbrod et al., 2000). However, there was not convincing demonstrations of deficits in the inhibitory processes needed to suppress competition

Appendix II

during memory retrieval. In this context, our findings suggest that inhibitory deficits in schizophrenia are widely extended through several cognitive domains, these including inhibition during memory retrieval.

It is important to notice that our data can not be explained in terms of generalized deficits (Chapman & Chapman, 1978). In fact, patients exhibited inhibitory impairments (lack of RIF effects) at recognition (Experiment 2), where their overall recall was similar to controls. In contrast, in Experiment 1 there were differences between groups in overall recall, but both groups showed the standard RIF effect. The pattern of differential impairment in recall and recognition is consistent with previous research showing that schizophrenic patients suffer less memory impairment in recognition tests as compared to recall (Aleman, Hijman, de Haan, & Kahn, 1999). In addition, the elimination of the RIF effect for the patients group in recognition, where their overall recall was better, suggests that this lack of effect is not due to a generalised cognitive deficit but to the existence of specific impairment of inhibitory processes during memory retrieval.

Finally, our results have implications about the nature of the RIF phenomenon. It has been proposed (Levy & Anderson, 2002) that memory inhibition is caused by executive-control mechanisms that are not limited to controlling memory. From this view, inhibitory mechanisms that control memory retrieval are analogous

Appendix II

to those that suppress overt behaviour or irrelevant stimuli. Furthermore, these authors suggest that the inhibitory mechanisms that act on information in memory share neural substrates with those involved in motor response-override tasks. They assume that both retrieval and response inhibition are mediated by regions of dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). Our findings are quite consistent with this proposal. Schizophrenic patients consistently exhibit deficits in executive mechanisms of inhibitory control (Park et al., 2002; Weisbrod et al., 2000). The finding that they also display deficits in inhibitory processes involved in memory retrieval, supports the idea that these processes are similar to other executive processes of inhibitory control. Since functional abnormalities in the DLPFC have been related to schizophrenia (Perlstein, Carter, Noll & Cohen, 2001), it seems likely that this region may underlie the impairments in inhibitory control that schizophrenics show in response-override and memory selection situations.

A second aim of our experiments was to explore the relationship between retrieval inhibition and hallucinations. Waters et al. (2003) found a relation between impairments in intentional inhibition in memory and severity of hallucinations. We hypothesized that this relation could extend to retrieval inhibition: a difficulty to inhibit competing items in memory could lead to increased interference and, hence, to intrusions of these competing

Appendix II

but irrelevant items into awareness. Our results were contrary to predictions: no correlation was found between hallucinations, as measured by the PANSS, and the magnitude of RIF effect. Several explanations of this result can be offered. First, it is possible that the relation between hallucinations and inhibition in memory applies only to *intentional* forms of inhibition. The tasks employed by Waters et al. (2003) required the intention to suppress irrelevant information. In the RIF paradigm, inhibition is produced as a response to interference caused by activated competitors in memory, but intention is not necessary; there is no explicit instruction or goal on the part of the participant to forget any of the items presented. We have some preliminary evidence that supports this interpretation. We have examined inhibition in memory in schizophrenia with tasks that require clearly the intention to suppress irrelevant information (a directed forgetting task and an updating task). Results showed that schizophrenic patients with hallucinations presented inhibitory deficits in the directed forgetting task and an increment in the number of intrusions in the updating task, compared to patients without hallucinations and healthy controls. Moreover, there were significant correlations between severity of hallucinations and inhibitory indexes from both tasks (Soriano, Jiménez, Roman & Bajo, under review). Therefore, hallucinations seem to be related to difficulties in intentional inhibition when an intention to forget is required. It is possible that

Appendix II

this relation do not prevail when an intention to forget is not required.

A second possibility is that the relation between memory inhibition and hallucinations has not been detected due to small size or measurement problems. The relatively small number of participants in this study may have prevented to capture possible relationships between symptoms and magnitude of retrieval inhibition. Besides, following other authors (Brébion, Amador, David, Malaspina, Sharif, & Gorman, 2000; Waters et al., 2003), we assessed the presence of hallucinations with an item by the PANSS. It is possible that a more precise assessment of hallucinations, considering frequency, intensity, and interference, would lead to a better understanding of the relation between this symptom and cognitive deficits. Therefore, we can not, at this time, make strong conclusions about this issue. It would be of great interest to assess a larger patient group with a more focused instrument. This future research would provide useful data about the nature and cognitive underpinnings of hallucinations in schizophrenia.

Appendix II

REFERENCES

- AhnAllen, C. G., Nestor, P. G., McCarley, R. W., & Shenton, M. E. (2007). The role of retrieval inhibition in the associative memory impairment of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 150, 43-50.
- Aleman, A., Hijman, R., de Hann, E. H. F., & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1358-1366.
- Anderson, M. C. (2003). Rethinking interference theory: Executive control and the mechanisms of forgetting. *Journal of Memory & Language*, 49, 415-445.
- Anderson, M. C., & Bell, T. (2001). Forgetting our facts: The role of inhibitory processes in the loss of propositional knowledge. *Journal of Experimental Psychology: General*, 130, 544-570.
- Anderson, M. C., Bjork, E. L., & Bjork, R. A. (2000). Retrieval-induced forgetting: Evidence for a recall-specific mechanism. *Psychonomic Bulletin & Review*, 7, 522-530.
- Anderson, M. C., Bjork, R. A., & Bjork, E. L. (1994). Remembering can cause forgetting: Retrieval dynamics in long-term memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, & Cognition*, 20, 1063-1087.
- Anderson, M. C. & Levy, B. J. (in press). Theoretical issues in inhibition: insights from research on human

Appendix II

- memory. To appear in D. Gorfein & C. MacLeod (Eds.). *Inhibition in Cognition*.
- Anderson, M. C. & Neely, J. H. (1996). Interference and inhibition in memory retrieval. In E. L. Bjork & R. A. Bjork (Eds.), *Memory* (pp. 237-313). San Diego, CA: Academic Press.
- Anderson, M. C., & Spellman, B. A. (1995). On the status of inhibitory mechanisms in cognition: Memory retrieval as a model. *Psychological Review*, 102, 68-100.
- Badcock, J. C., Waters, F. A. V., & Maybery, M. (2007). On keeping (intrusive) thoughts to one's self: Testing a cognitive model of auditory hallucination. *Cognitive Neuropsychiatry*, 12, 78-89.
- Bajo, M. T., Gómez-Ariza, C. J., Fernández, A., & Marful, A. (2006). Retrieval-induced forgetting in perceptually driven memory tests. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, & Cognition*, 32, 1185-1194.
- Batting, W. F. & Montague, W. E. (1969). Category norms of verbal items in 56 categories. A replication and extension of the Connecticut category norms. *Journal of Experimental Psychology*, 80, 1-46.
- Blaxton, T. A., & Neely, J. H. (1983). Inhibition of semantically related primes: Evidence of a category-specific retrieval inhibition. *Memory & Cognition*, 11, 500-510.

Appendix II

- Brébion, G., Amador, X., David, A., Malaspina, D., Sharif, Z., & Gorman, J.M. (2000). Positive symptomatology and source monitoring failure in schizophrenics: An analysis of symptom-specific effects. *Psychiatry Research, 95*, 119-131.
- Chapman, L. J., & Chapman, J. P. (1978). The measurement of differential deficit. *Journal of Psychiatric Research, 14*, 303-311.
- Ciranni, M. A., & Shimamura, A. P. (1999). Retrieval induced forgetting in episodic memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, & Cognition, 25*, 1403-1414.
- Gómez-Ariza, C. J., Lechuga, M. T., Pelegrina, S., & Bajo, M. T. (2005). Retrieval-induced forgetting in recall and recognition of thematically related and unrelated sentences. *Memory & Cognition, 33*, 1431-1441.
- Hemsley, D. R. (2005). The development of a cognitive model of schizophrenia: Placing it in context. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 29*, 977-988.
- Hicks, J. L. & Starns, J. J. (2004). Retrieval-induced forgetting occurs in tests of item recognition. *Psychonomic Bulletin & Review, 11*, 125-130.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., & Opler, L.A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale PANSS for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 13*, 261-276.

Appendix II

- Levy, B.J., & Anderson, M.C. (2002). Inhibitory processes and the control of memory retrieval. *Trends in Cognitive Sciences*, 6, 299-305.
- Morrison, A. P. (2001). The interpretation of intrusions in psychosis: an integrative cognitive approach to psychotic symptoms. *Behavioural & Cognitive Psychotherapy*, 29, 257-276.
- Morrison, A. P., & Baker, C. A. (2000). Intrusive thoughts and auditory hallucinations: a comparative study of intrusions in psychosis. *Behaviour Research & Therapy*, 38, 1097-1106.
- Nestor, P. G., Piech, R., Allen, C., Niznikiewicz, M., Shenton, M., & McCarley, R. W. (2005). Retrieval-induced forgetting in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 75, 199-209.
- Park, S., Püschel, J., Sauter, B. H., Rentsch, M., & Hell, D. (2002). Spatial selective attention and inhibition in schizophrenia patients during acute psychosis and at 4-month follow-up. *Biological Psychiatry*, 51, 498-506.
- Peralta, V., & Cuesta, M.J. (1994). Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale PANSS in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 53, 31-40.
- Perlstein, W. M., Carter, C. S., Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2001). Relation of Prefrontal Cortex dysfunction to Working Memory and symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1105-1113.

Appendix II

- Raaijmakers, J. G. W. & Shiffrin, R. M. (1981). Search of associative memory. *Psychological Review*, 88, 93-134.
- Waters, F. A. V., Badcock, J. C., Maybery, M. T., y Michie, P. T. (2003). Inhibition in schizophrenia: association with auditory hallucinations. *Schizophrenia Research*, 62, 275-280.
- Weisbrod, M., Kiefer, M., Marzinzik, F., & Spitzer, M. (2000). Executive control is disturbed in schizophrenia: evidence from event-related potentials in a Go-noGo task. *Biological Psychiatry*, 47, 51-60.

APPENDIX III:
Intentional inhibition in memory and
hallucinations:
directed forgetting and updating

(in Soriano, M. F., Jiménez, J. F., Román, P., and Bajo. M. T. (under review). Intentional inhibition in memory and hallucinations: Directed forgetting and updating. *Neuropsychology*).

Appendix III

ABSTRACT

Hallucinations have been recently associated with inhibitory deficits in memory (Waters, Badcock, Maybery, & Michie, 2003). In this study we investigated whether hallucinations were related to difficulties to inhibit irrelevant information from episodic memory (Experiment 1) and working memory (Experiment 2). In Experiment 1, a directed forgetting task was used. This task measures participants' ability to intentionally forget some recently learned material, when instructions indicate that it is no longer relevant. In Experiment 2, an updating task was used. This task requires participants to intentionally suppress irrelevant information from working memory. Results showed that schizophrenic patients with hallucinations presented inhibitory deficits in the directed forgetting task and an increase in the number of intrusions in the updating task, compared to patients without hallucinations and healthy controls. No correlations were found between indices of inhibition and other general, negative or positive symptoms. These findings support the existence of an association between intentional inhibition in memory and hallucinations, and they suggest that problems to suppress memory representations can underlie hallucinations in schizophrenia.

Appendix III

KEYWORDS: schizophrenia, inhibitory processes, directed forgetting, intrusions, hallucinations.

Appendix III

Deficits in inhibition have been linked to schizophrenia since the pioneering work of Frith (1979). Schizophrenic patients have been shown to exhibit difficulties to ignore irrelevant targets (Park, Püschel, Sauter, Rentsch & Hell, 2002) and to suppress dominant responses (Weisbrod, Kiefer, Marzinzik & Spitzer, 2000). However, few studies have examined the inhibitory processes that act on memory representations in schizophrenia; that is, the inhibitory processes needed to suppress intrusive or unwanted thoughts, distractive memories or interfering mental images.

Despite this paucity of studies, a variety of symptoms that characterizes schizophrenia could be conceptually related to deficits to inhibit mental representations. For example, several authors (Badcock, Waters & Maybery, 2007; Morrison, 2001) have noted the similarity between hallucinations and unwanted intrusive thoughts. Morrison and Baker (2000) have shown that patients who experience hallucinations have also more intrusive thoughts than patients who do not hallucinate. Intrusive thoughts could be partly due to difficulties to inhibit mental events, so that unwanted or repetitive thoughts or images intrude into consciousness. In a similar vein, Hemsley (2005) has proposed that hallucinations might be related to an inhibitory dysfunction which results in the emergence of redundant or irrelevant material from long term memory into awareness.

Appendix III

To our knowledge, only one study has found a relationship between inhibitory processes in memory and hallucinations. Waters, Badcock, Maybery and Michie (2003), employed two tasks that assessed the intentional suppression of conscious mental representation: the Hayling Sentence Completion Test (HSCT) and the Inhibition of Currently Irrelevant Memories task (ICIM). In the HSCT, participants have to complete sentences with single words that are unrelated to the meaning of the sentence. Thus, the task requires the ability to voluntarily suppress active mental representations from semantic memory. In the ICIM, participants have to actively inhibit recently learned information that is not relevant for the current trial; that is, they have to suppress mental representations from episodic memory. The authors found that schizophrenic patients performed significantly worse than controls on the measures of inhibition, and there was a significant correlation between severity of auditory hallucinations and inhibitory deficits. This relationship was specific, in the sense that impaired inhibition was not associated with general, positive, or negative symptoms. These results suggest that difficulties to intentionally inhibit mental representations in memory may underlie hallucinations, and they support the conceptualization of hallucinations as intrusive thoughts that are attributed to an external source.

The aim of our study was to further explore the relationship between inhibitory processes in memory in

Appendix III

schizophrenia and hallucinations. First, we wanted to replicate the findings from Waters et al., (2003) with a different task. We investigated the relationship between hallucinations and the ability to suppress learned information that is no longer relevant in episodic memory. Second, we aimed to explore whether this relation extends to the working memory system.

We investigated inhibitory processes in episodic memory with a directed forgetting (DF) paradigm. In a DF task, participants are presented series of items. Following a cue, they are instructed to forget some of these items (the to-be-forgotten items, TBF) and to remember the rest of them (the to-be-remember items, TBR). Afterwards, participants are instructed to recall the items from the two sets. A directed-forgetting effect is evidenced by a diminished recall of the TBF items in comparison with the TBR items.

Some studies have explored the directed-forgetting effect in schizophrenia, with mixed results. Sonntag, Gokalsing, Olivier, Robert, Burglen, Kauffmann-Muller, Huron, Salame and Danion, (2003) found a DF effect of similar magnitude in patients and in controls. On the contrary, Müller, Ullsperger, Hammerstein, Sachweh, and Becker (2005) found a smaller DF effect in schizophrenic patients, but they found no relation between the diminution of the effect and specific symptoms. However, these studies employed an item version of the DF task. In this version, participants are presented to items that are

Appendix III

cued for either remembering or forgetting. They are told that they will be required to remember only the remembered items. It has been suggested (Basden & Basden, 1998) that the reduced recall of TBF items with this method is the result of differential encoding of items. Individuals may spend less time and cognitive effort encoding the TBF items relative to the TBR items. The TBR items receive more extensive rehearsal than the TBF items, resulting in better storage and retrieval. Therefore, results from the item version of the DF task in schizophrenia may reflect the mixed effects of selective rehearsal and inhibitory processes.

In order to avoid these confounds, in Experiment 1, we used a list version of the DF task to investigate intentional inhibitory processes in schizophrenia. In this version, participants are presented with a set of items to be studied for later recall. After presentation of the first list, participants in the forget condition are instructed to forget the items they have just learned (TBF items). Following these instructions, a second list is presented, and participants are required to learn these new items. At recall, they are asked to remember the items from both lists. As a control, in a remember condition participants are presented the two lists and they are instructed to remember both. That is, participants in the remember condition also learn the two lists but they are not instructed to forget the first before presentation of the second list. Typically, participants in the forget condition

Appendix III

remember fewer List-1 items than List-2, and they remember fewer List-1 items in the forget condition than in the remember condition. These effects reflect the cost of inhibition; because List-1-items are inhibited they become less accessible in a subsequent memory test. However, inhibition also produces benefits. Thus, List-2 items are usually recalled better in the forget condition than in the control condition. This is so because inhibition of List-1 items in the forget condition reduces the amount of proactive interference acting on List-2 items (proactive interference is defined as the interference caused by previous learning), and therefore List-2 items are recalled better in the forget condition than in the remember condition.

It has been argued elsewhere (Baden & Baden, 1998; Bjork & Bjork, 1996; Conway, Harries, Noyes, Racsmany, & Frankish, 2000) that directed forgetting effects with the list method are the result of inhibitory processes. The instructions to forget, following the presentation of the first list of items, trigger inhibitory processes that decrease the accessibility of these items in episodic memory. Because instructions to forget are given after all the List 1 items have been presented and encoded, there is no reason to think that differential encoding is producing the effect. In support of this idea, directed forgetting effects with the list method are not usually observed on recognition tests, whereas this effect

Appendix III

is consistently found on both recall and recognition tests when the item method is used (Basden, Basden & Wright, 2003; Bjork & Bjork, 1996). Therefore, if intentional inhibition in episodic memory is impaired in schizophrenia, we would expect to find smaller DF effects in schizophrenic patients. Moreover, if this impairment is related to hallucinations, we would hypothesize to find an inverse relation between the magnitude of the DF effect and the severity of the hallucinations.

The second goal of this study was to investigate inhibitory deficits in working memory (WM) in schizophrenia. It has been found that schizophrenic patients suffer WM impairments (Leiderman & Strejilevich, 2004; Park, Püschel, Sauter, Rentsch & Hell, 1999) and some authors have proposed that WM deficit is a core dysfunction in the disease (Goldman-Rakic, 1994; Silver, Feldman, Bilker & Gur, 2003). Inhibitory processes are crucial to the correct functioning of WM. Inhibition controls the access to working memory, suppressing both distracting and no-longer-relevant information. Some authors (Lustig, Hasher & Tonev, 2001; Zacks & Hasher, 1994) have even argued that differences in inhibitory processes underlie individual differences in working memory. Despite this, inhibitory processes in WM in schizophrenia have not been explored so far.

In Experiment 2, an updating WM task was used. We employed the updating task used by Palladino,

Appendix III

Cornoldi, De Beni and Pazzaglia (2001). This task requires participants to listen to a list of words, and then recall only those words that fulfil a criterion. For example, participants may be required to recall only the smaller objects or animals, whereas the larger ones should not be recalled. Inhibitory difficulties can lead to increases in the number of intrusions errors in this task. Items corresponding to larger objects have to be suppressed as items corresponding to smaller objects appear; if they are not suppressed, they would be recalled, leading to intrusions errors. Hence, intrusions errors can be considered as indicators of inhibitory failures (Lechuga, Moreno, Pelegrina, Gómez-Ariza & Bajo, 2006). If inhibitory processes in WM work in a similar manner than inhibitory processes in other memory systems, we would expect that the number of intrusions would be greater in schizophrenic patients than in controls. This pattern is expected to increase in those patients who suffer hallucinations.

EXPERIMENT 1

Method

Participants

Participants were 37 outpatients at the Rehabilitation Unit of St. Cecilio Hospital in Granada. These patients were selected because in their clinical history, they were diagnosed with schizophrenia, schizophreniform disorder or schizo-affective disorder according to DSM-IV criteria. The patients' diagnosis was

Appendix III

confirmed through a clinical interview performed by the clinical psychologist of the Unit. In addition, the Spanish version (Peralta & Cuesta, 1994) of The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay, Fiszbein & Opler, 1987) was used to evaluate patients' current clinical state; and some additional demographic information was obtained (see Table 1). The PANSS test was administered by experienced staff, either a clinical psychologist or a doctor. At the time of testing, all patients were taking antipsychotic medications with good compliance. Most of the patients were receiving atypical neuroleptic medications, usually risperidone, olanzapine or clozapine, while the rest were receiving typical neuroleptic medications, usually haloperidol. Previous to the study, they signed informed consent forms in accordance with Ethical Committee of St. Cecilio Hospital. In addition, twenty healthy adult control participants were recruited from the family members of the clinical and research staff of the Unit. Care was taken that none of the control participants had family members with history of schizophrenic disorders. Participants from both groups with substance use disorders, neurological illness, history of head trauma, mental retardation or other medical illness were excluded. In addition, since the study involved testing in two sessions that were separated in time by two weeks interval, we excluded patients that showed variations in their psychopathology in this time interval. There were no significant differences between patients and

Appendix III

controls concerning age and educational level according to t-tests for independent samples (both $ps > 0.05$).

Table 1. *Demographic information of patients and controls in Experiment 1. Mean educational level was measured on a scale from 1 to 5 where 1 meant No formal education, but he/she can read and write, 2 meant 8 years of formal education; 3 meant 12 years of formal education; 4 meant 15 years of formal education and 5 meant 17 years of formal education*

	Mean Age	Mean Educational level	Gender	Mean Length of illness	PANSS total
HP Patients	34.82	2.18	Male: N = 15 Female: N = 2	11.12	71.82
Non-HP Patients	39.65	2.4	Male: N = 18 Female: N = 2	15.75	58.6
Controls	42.1	2.3	Male: N = 8 Female: N = 12		

We divided the group of patients into two subgroups according to the Hallucinations score of the PANSS (see Brébion, Amador, David, Malaspina, Sharif, & Gorman, 2000; Brunelin, Combris, Poulet, Kallel, D’Amato, Dalery

Appendix III

& Saoud, 2006; Soriano, Jimenez, Román & Bajo, 2008, for a similar method of classifying patients according to specific symptoms). Patients who scored 2 or less (absence or doubt about the symptom) formed the non-Hallucinating (Non-HP) Patient group (20 patients), whereas those who scored 3 or more (weak to severe presence of the symptom) formed the Hallucinating Patient (HP) group (17 patients). The mean score on Hallucinations for the HP group was 3.9 and for the Non-HP was 1.1; this difference was significant, $t(1,35) = 17.23$, $p < .01$. There were no significant differences between the non-HP and HP groups concerning age, educational level, and length of illness according to t-tests for independent samples ($ps > 0.05$, see Table 1). Although we were not successful at matching the three groups for gender, and the control group had different female/male proportion than the two patient groups, comparisons of performance of the three groups suggested that differences in this variable were not crucial in producing the results (see below). However, groups were significantly different when comparing the total PANSS score minus the *hallucinations* item score (PANSST-H), $t(1,35) = 1.99$, $p = .05$. Therefore, PANSST-H score was used as a covariate for all the ANOVAs contrasting Non-HP and HP groups.

Materials and procedure

The DF tasks were identical to those used by Conway et al. (2000). Four lists of 10 words were constructed. For example, one list included iron, shop,

Appendix III

vigor, planet, detail, sand, battle, rose, teacher, and marble. These 40 words were drawn from Alameda & Cuetos (1995), and they were selected so that they all had medium to high frequency and they all were two to three syllables length. Assignment of words to tasks and lists was randomised for each participant. The order of presentation of the words within each list was also random.

In the Remember DF task, participants were asked to learn a list of 10 unrelated words. Words were displayed on a computer screen, one at a time for 2 seconds with a 2 seconds interitem interval. Following the presentation of the first list, participants were told that a second list would be presented and that they would have to recall the words from the two lists later. Then participants were instructed to press the space bar to initiate list 2 presentation. Prior to recall, participants were shown a three digit number and they were required to count backward by threes for a minute. After this, participants were given a sheet of paper and were asked to free recall as many of the words as they could from both lists.

In the Forget DF task, the same procedure was followed, except for the instructions between the two lists. Participants were informed that the list they had just seen “was just a practice list to familiarise you with the presentation rate and type of word”; they were asked to forget them and to remember only the next list, which was the *real experimental* list that they would have to recall

Appendix III

later. At recall, they were asked to recall all of the words they were presented, even the words they had been told to forget.

The experiment was conducted in two sessions. Participants were tested individually in a quiet room. The DF tasks were intermixed with several other neuropsychological tasks. All participants performed the Remember task in the first session and the Forget task in the second session. The order of the tasks remained fixed for all participants since results by Zellner and Bauml (2006) and Soriano and Bajo (2007) has shown that the order in which the tasks are presented do not affect the DF results. In addition, presenting the Remember condition first avoided confronting the participants with the surprise test after the first session, and having to give them further instructions to ensure that they would not be deceived again. To avoid that participants noticed that both tasks were related, care was taken that at least two weeks passed between the two sessions, and that participants performed several other tasks between the two DF tasks.

Design.

The design was a mixed design, with Group (patients with hallucinations, patients without hallucinations and controls) as a between-subjects variable, and Instructions (remember and forget) and List (1 and 2) as within-subjects variables.

Results and discussion

Appendix III

Table 2 shows the average recall and standard deviations for each condition of the experiment. Two Analyses of Variance (ANOVAs) were performed on the data: one for List 1 items and the other for List 2 items, with group as a between-subjects factor and Instructions as a within-subjects factor. The first analysis reflects the *cost* of inhibition (List 1 in the forget condition is recalled worse than List 1 in the control condition as a result of retrieval inhibition). In contrast the second comparison reflects the *benefits* of inhibition (List 2 in the forget condition is recalled better than List 2 in the control condition because retrieval inhibition of List 1 in the forget condition reduces the amount of proactive interference acting on List 2).

For each List analysis, we performed first the overall ANOVA including the three groups. Second, we performed additional ANOVAs to perform relevant comparisons among the groups. These additional analyses were performed to qualify the obtained differences among the groups, but also because the two patient groups differ in their overall symptomatology as measured by the PANNS test, and therefore we wanted to include this score as a covariate when comparing them.

Appendix III

Table 2. Correct recall and standard deviations (in parenthesis) for HP patients, non-HP patients and controls for each condition in Experiment 1.

		Remember Task	Forget Task
HP patients	List 1	1.53 (.38)	1.71 (.35)
	List 2	1.65 (.37)	2. (.41)
Non-HP patients	List 1	1.95 (.35)	1 (.34)
	List 2	1.55 (.35)	2.4 (.37)
Controls	List 1	2.9 (.35)	2 (.34)
	List 2	2.6 (.35)	4 (.37)

List 1.- A 3 (Group) x 2 (Instructions) ANOVA was performed on the number of words recalled from List 1. This analysis revealed that the effect of Group was significant, $F(2,54) = 3.28$, $MSe = 10.92$, $p < .05$, $\eta^2 = .11$. The effect of Instruction was significant too, $F(1,54) = 6.06$, $MSe = 8.82$, $p < .05$, $\eta^2 = .1$. Recall of List-1 items was worse in the Forget condition than in the Remember condition, reflecting a main effect of the instructions to forget. The interaction was close to significant, $F(2,54) = 2.49$, $MSe = 3.62$, $p = .09$, $\eta^2 = .08$ suggesting that groups were differentially affected by instructions to forget.

List 2.- A 3 (Group) x 2 (Instructions) ANOVA yielded a main effect of Group, $F(2,54) = 8.55$, $MSe = 25.46$, $p < .05$, $\eta^2 = .24$. A main effect of Instructions was also found,

Appendix III

$F(1, 54) = 9.63$, $MSe = 21.33$, $p < .05$, $\eta^2 = .15$; more words were recalled from List 2 in the Forget than in the Remember condition, reflecting the reduction of proactive interference in the Forget condition. Finally, the interaction Group x Instruction was not significant, $F(2,54) = 1.14$, $MSe = 2.53$, $p > .05$, $\eta^2 = .04$.

To further understand the DF effect in each group we performed different ANOVAs comparing different subgroups.

Comparison between patients with and without hallucinations

We were especially interested in explore whether patients with and without hallucinations showed differences in the magnitude of the forgetting effect. As both subgroups of patients differed in their PANSST-H score, we introduced this variable as a covariate. The marginal means for each subgroup after covariating PANSST-H are presented in Table 3. Two 2 (Group: HP vs Non-HP) x 2 (List) ANCOVAs were performed on recall of List 1 and List 2 items.

Appendix III

Table 3. Correct recall and standard deviations (in parenthesis) for the HP group and the non-HP group for each condition in Experiment 1 (estimated marginal means after covariating PANSST-H).

		Remember Task	Forget Task
HP group	List 1	1.53 (.38)	1.79 (.36)
	List 2	1.69 (.35)	2.15 (.43)
Non-HP group	List 1	1.95 (.35)	.93 (.33)
	List 2	1.51 (.32)	2.27 (.39)

List 1.- The main effect of Group or Instructions were not significant, $F_s < 1$. However, the analysis showed a significant interaction Group x Instruction, $F(1,34) = 5.16$, $MSe = 6.79$, $p < .05$, $\eta^2 = .13$. Planned comparisons revealed that the Non-HP group recalled fewer words in the Forget task than in the Remember Task, $F(1,34) = 7.54$, $MSe = 9.92$, $p < .01$, $\eta^2 = .18$ showing a directed-forgetting effect. In contrast, there was no difference between the number of words recalled in the Remember and Forget condition in the HP group, $F(1,34) = .41$, $MSe = .54$, $p > .05$, $\eta^2 = .01$. That is, hallucinating patients showed no effect of the instructions to forget List 1 items.

List 2.- Neither the main effects (Group and List, $F(1,34) = 0$, $MSe = .01$, $p > .05$, $\eta^2 = 0$, $F(1,34) = 1.32$, MSe

Appendix III

= 3.17, $p > .05$, $\eta^2 = .03$) nor the interaction ($F(1,34) = .16$, $MSe = .39$, $p > .05$, $\eta^2 = 0$), was significant. There was no difference in List 2 recall between the Forget and Remember task both in non-HP and HP groups, $F(1,34) = 2.3$, $MSe = 5.53$, $p > .05$, $\eta^2 = .06$, and $F(1,34) = .69$, $MSe = .1.66$, $p > .05$, $\eta^2 = .02$, respectively). Hence, none of the groups of patients (with and without hallucinations) showed a reduction in proactive interference in the Forget condition as a result of List 1 forgetting.

We also performed planned comparison between List 1 and List 2 recall in the Forget condition. Again, the Non-HP group recalled fewer words in List 1 than in List 2, $F(1,34) = 8.51$, $MSe = 17.15$, $p < .01$, $\eta^2 = .2$, whereas the HP group recall was similar for List 1 and List 2 items, $F(1,34) = .52$, $MSe = 1.04$, $p > .05$, $\eta^2 = .01$.

In sum, Non-Hallucinating patients showed a reliable DF effect that was evident when we compared List 2 and List 1 recall in the Forget task, and List 1 recall in the Remember and Forget task (the cost of directed-forgetting effect). Hallucinating patients did not show a DF effect: their recall was not affected by instructions to forget. None of the groups showed the benefits of forgetting, that is, the release of proactive interference caused by the forgetting of List 1. A main effect of Group was not observed, that is, Hallucinating and Non-Hallucinating patients did not differ in their general recall.

Comparison between patients without hallucinations and healthy controls.

Appendix III

In order to determine whether the absence of the effect is related to hallucinations, or whether there is some reduction of the effect in the non-Hallucinating patients, we compared controls and patients without hallucinations.

List 1.- A main effect of Group was observed, $F(1,38) = 5.46$, $MSe = 19.01$, $p < .05$, $\eta^2 = .13$. Controls recalled more words than non-HP patients. The effect of Instructions was also significant, $F(1,38) = 11.96$, $MSe = 17.11$, $p < .01$, $\eta^2 = .24$. Recall of List 1 was reduced in the Forget compared to the Remember condition. The interaction Group \times Instructions was not significant, $F(1,38) = .01$, $MSe = .01$, $p > .05$, $\eta^2 = 0$. Non-Hallucinating patients and controls showed a similar DF effect.

List 2.- We found a similar pattern for List 2. A main effect of Group, $F(1,38) = 11.13$, $MSe = 35.11$, $p < .01$, $\eta^2 = .23$, was observed. The recall was better in the Control than in the non-HP patients Group. We also observed a significant effect of Instructions, $F(1,38) = 12.54$, $MSe = 25.31$, $p < .01$, $\eta^2 = .25$. Recall of List 2 was better in the Forget than in the Control task. The interaction was not significant, $F < 1$.

Both controls ($F(1,38) = 26.48$, $MSe = 40$, $p < .01$, $\eta^2 = .41$), and non-HP patients ($F(1,38) = 12.97$, $MSe = 19.6$, $p < .01$, $\eta^2 = .25$) recalled more words from List 2 than from List 1 in the Forget condition, showing a reliable DF effect.

Appendix III

Correlations with symptomatology, and length of illness

Although the comparison between the HP and Non-HP groups indicated that the effect was totally absent in the HP group, and the ANOVA between Non-HP patients and controls illustrated that patients without hallucinations showed a similar DF effect than healthy participants, we sought additional evidence tying the absence of DF effect to the presence of hallucinations. Thus, in order to explore whether the absence of DF effect was specific to the presence of hallucinations, the DF score (List 2 – List 1 recall in the DF task) for each patient was correlated with the total PANSS score ($r = -.22$). This inverse correlation did not reach significance ($p > .05$). In addition, we performed correlations between the DF scores and length of illness ($r = .17$), and age ($r = .22$). None of these correlations reached significant ($p > .05$). Finally, we clustered the items of the PANSS (positive, negative, cognitive, hostility and emotional clusters) and we correlated them with the DF score (see Table 4). Again, none of these correlations were significant ($p > .05$). We also correlated the DF score with delusion and thought disorganisation scores, since they are crucial symptoms of the illness, but correlations were not significant ($r = -.01$, and $r = -.07$, respectively, $ps > .05$). However, and consistent with results from the ANOVA, there was a significant inverse correlation between severity of hallucinations and the DF effect ($r = -.32$. $p = .05$). In

Appendix III

sum, the pattern of correlations showed inverse correlations between total scores or cluster of symptoms that did not reach significance, and a clear significant inverse correlation with hallucinations indicating that the reduction of the direct forgetting effect was more evident for the patients who suffer from hallucinations.

Table 4. *Correlations coefficients between clusters of symptoms and DF score.*

	PANSS Positive symptoms	PANSS Negative symptoms	PANSS Cognitive symptoms	PANSS Hostility	PANSS Excitement
DF score	-.10	-.22	-.25	-.06	-.04

Hence, taken together, results showed an elimination of the directed-forgetting effects in schizophrenic patients with hallucinations, compared to healthy controls, and patients without hallucinations. Overall, the findings suggest that hallucinations are related to a deficit in intentional inhibition in episodic memory.

EXPERIMENT 2

In Experiment 2 we aimed to explore inhibitory function in WM in schizophrenic patients by introducing

Appendix III

an updating WM task (Palladino et al., 2001). Participants were presented lists of 12 words to study and then asked to recall only the smaller objects or animals from the list (three or five depending on the condition). Thus, items corresponding to larger objects should be suppressed for WM whenever an item representing a smaller object is presented. Failures to suppress no-longer relevant items would lead to intrusion errors. Hence, we will consider intrusions errors as an index of failures at suppressing irrelevant information from WM (Lechuga, Moreno, Pelegrina, Gómez-Ariza & Bajo, 2006), and therefore, we expected that the number of intrusions would be greater in schizophrenic patients than in controls, and that this difference would still be stronger when comparing patients with hallucinations.

Method

Participants

Participants were 35 outpatients at the Mental Health Day Centre of St. Agustín Hospital in Linares. Inclusion and exclusion criteria were similar to those mentioned in Experiment 1. All patients signed informed consent forms. Twenty two healthy participants were recruited from the community and tested. There were no significant differences between the patients and the controls concerning age and educational level (see Table 5) according to t-test for independent samples (all $ps > 0.05$).

Appendix III

Table 5. Demographic information of patients and controls in Experiment 2. Mean educational level was measured as in Experiment 1.

	Mean Age	Mean Educational level	Gender	Mean Length of illness	PANSS total
HP Patients	32.89	2.05	Male: N = 15 Female: N = 3	10.22	74.11
Non-HP Patients	32.41	2.06	Male: N = 11 Female: N = 6	10.23	64.94
Controls	34.23	2.41	Male: N = 8 Female: N = 14		

As in Experiment 1, we divided the group of patients into two subgroups according to the Hallucinations score of the PANSS. The mean score on Hallucinations for the HP group (18 patients) was 3.8 and for the Non-HP (17 patients) was 1.2; this difference was significant, $t(1,33) = 9.85$, $p < .01$. There were no significant differences between the non-HP and HP groups concerning age, educational level, length of illness and total PANSS score minus *hallucinations* item score (PANSST-H) according to *t*-tests for independent samples ($ps > 0.05$, see Table 5). Again, as in Experiment 1, it was not possible to have similar proportion of male and female in the three groups,

Appendix III

and the control group had more females than males, while the two patient groups was composed of more male than females. However, as in Experiment 1, comparisons of performance of the three groups suggested that differences in this variable were not crucial in producing the results (see below).

Materials

We used the Spanish version (Lechuga et al., 2006) of the updating WM task used by Palladino et al., (2001). Originally the task was composed of the presentation of twenty-four lists of 12 words (Lechuga et al, 2006; Palladino et al, 2001). However, we adapted it to be used with the patients, and we used only four lists per participant to avoid fatigue. Each list was composed of concrete nouns, which represented objects or animals of different sizes, and of abstract nouns. There were two types of list depending on the memory load (high load-low load). Memory load refers to the number of concrete words that participants were required to recall. In the high load condition, participants were asked to recall five items, whereas in the low load condition, they had to recall three. In our experiment participants were presented with two lists from the high load condition and two lists from the low load condition. These lists were drawn from the original set of 24 lists (12 high-load and 12 low-load lists). Assignment of the lists to the participant was done randomly, but with the condition that all the lists were used the same number of times across participants. The

Appendix III

order of the high and low load lists was counterbalanced. All lists contained two concrete words that participants had to discard from WM because they were not the smallest in the list (irrelevant items). For example, a high load list was *ant, agility, ox, politics, frog, accuracy, stork, bee, donkey, tenderness, purity* and *lizard*. In this list abstract words were *agility, politics, accuracy, tenderness* and *purity*, irrelevant concrete words were *ox* and *donkey*, and relevant words *ant, frog, stork, bee* and *lizard*. To acquaint participants with the task two practice lists were presented right before the actual experiment.

Procedure

Participants were told that they were to listen to lists of words and that they would have to recall at the end of each list a given number of the smallest animals or objects on the list. The exact number of items to recall and whether these items were animals or objects was indicated just before each list was presented. Lists were presented through a tape recorder. In each list, words were presented at a constant speed, with an interval of 2 s between each word. The beginning and the end of the list were signalled with a sound. Participants gave their responses aloud at the end of each list and the experimenter registered then. No time limit was given for recall. All the participants were tested individually and they took about 15 minutes to complete the whole task.

The dependent variables were the percentage of recall and the number of intrusions.

Appendix III

Results and discussion

Table 6 shows the average recall, the number of intrusions, and the standard deviations for each condition. Memory Load did not have a significant effect on the average recall, nor on the number of intrusions, and it did not interact with Group. Hence, the data were collapsed and this variable was not considered further.

Table 6. Mean recall, number of intrusions, and standard deviation (in parentheses) in Experiment 2.

	Mean Recall	Number of intrusions
HP patients	62.96 (4.7)	1.28 (0.23)
Non-HP patients	68.03 (4.8)	0.59 (0.23)
Controls	86.52 (4.25)	0.5 (0.2)

We consider intra-list intrusions, the irrelevant concrete words that participants had to discard because of their size (there were two irrelevant concrete words in each list), and also the irrelevant abstract words from the list. In addition, although more scarce, participants sometimes committed intrusions that were concrete words from other

Appendix III

lists (extralist intrusions). Overall, there were many more intralist (78%) than extralist intrusions (22%). In the analyses we pool them together because the number of intrusions was too small to analyse separately. The range of intrusions (extra and intralist) committed by the participants went from 0 to 4. Note that each participant could only introduce 4 intra-list (two from each lists), and although the number of potential intrusions from other lists was much larger, the actual number of extra list intrusions was small.

Two ANOVAs comparing performance of the controls, Non-HP patients and HP patients were performed: one on the average recall data and the other on the number of intrusions. We were especially interested in the dependent variable number of intrusions, since it may be considered an indicator of inhibitory function.

There was a significant effect of Group on the average recall, $F(2,54) = 7.83$, $MSe = 3116$, $p < .01$, $\eta^2 = .22$. Controls showed a significantly better recall than both HP patients, $F(1,54) = 13.8$, $MSe = 5491.81$, $p < .01$, $\eta^2 = .73$, and non-HP patients, $F(1,54) = 8.23$, $MSe = 3273.49$, $p < .01$, $\eta^2 = .61$. However, there was no significant difference between HP patients and Non-HP patients on recall, $F < 1$.

Regarding the variable number of intrusions, Group had also a significant effect, $F(2,54) = 3.73$, $MSe = 3.4$, $p < .05$, $\eta^2 = .12$. However, in this case the pattern of differences between the groups was different. HP patients

Appendix III

committed significantly more intrusions than both Non-HP patients, $F(1,54) = 4.55$, $MSe = 4.16$, $p < .05$, $\eta^2 = .08$; and controls, $F(1,54) = 6.57$, $MSe = 6$, $p < .05$, $\eta^2 = .11$. There was no difference between controls and Non-HP patients in the number of intrusions, $F < 1$.

As in Experiment 1, in order to explore whether the increment in intrusions was specific to the presence of hallucinations we performed correlations between number of intrusions and a number of demographic and symptom variables. We found no significant correlation between number of intrusions and length of illness ($r = -.03$), and age ($r = -.07$). In addition, correlations were performed between number of intrusions and general psychopathology ($r = .25$) and clusters of symptoms by the PANSS (see Table 7). Only the correlation with the cognitive symptoms positive cluster was significant. This finding is not surprising since the cognitive cluster include some items that may be clearly related to inhibitory deficits, as attentional deficits, or stereotyped thinking. The correlation with delusion and thought disorganisation scores was not significant ($r = .27$ and $r = .27$, $ps > .05$). On the contrary, we found a significant correlation between number of intrusions and the Hallucination item score ($r = .36$, $p < .05$), reflecting that the relationship between intrusions and hallucinations is highly specific.

Table 7.

Correlations coefficients between clusters of symptoms and number of intrusions.

	PANSS Positive symptoms	PANSS Negative symptoms	PANSS Cognitive symptoms	PANSS Hostility	PANSS Excitement
Number of intrusions	.29	.07	.45	.06	-.22

General Discussion

Our results corroborate the hypothesis of a relationship between hallucinations and inhibitory deficits in memory. In Experiment 1, we found that schizophrenic patients with hallucinations were impaired in intentional suppression in episodic memory. In fact, patients with hallucinations failed to show a directed-forgetting effect, reflecting that they were unable to intentionally forget previously learned material. In Experiment 2, results showed that patients with hallucinations committed more intrusions in an updating working memory task than patients without hallucinations and healthy controls. This finding indicates that patients with hallucinations have difficulties to suppress irrelevant items from working memory. If irrelevant items are not suppressed, they will remain active in working memory, and they will be incorrectly recovered, leading to intrusion errors.

Appendix III

Consistent with previous research, both groups of schizophrenic patients showed a deficit in performance on the WM task, reflected by a reduced recall of target items. However, only patients with hallucinations committed more intrusions than controls. Patients without hallucinations did not show more intrusions than controls. These results indicate that inhibitory abilities can be dissociated from general WM performance. Schizophrenic patients show deficits in WM, but only those who suffer hallucination have specific difficulties in suppressing no longer relevant information from WM. Therefore, this pattern of results suggest that inhibitory abilities do not completely explain individual differences in WM, as some authors have proposed (Lustig, Hasher & Tonev, 2001).

The finding of a reduced directed-forgetting in schizophrenic patients with hallucinations is consistent with previous research showing inhibitory deficits in memory in schizophrenia (Soriano et al., 2008; Waters et al., 2003), as well as in other cognitive domains (Park et al., 2002; Weisbrod et al., 2000). However, our data suggest that this inhibitory impairment does not characterize all schizophrenic patients, but that subgroups of patients with different specific symptoms may be differentially impaired. Although some authors (Peters, Pickering, Kent, Glasper, Irani, David, Day, & Hemsley, 2000) have emphasized the utility of a symptom-based approach in investigating cognitive deficits in

Appendix III

schizophrenia, few studies have explored the relationship between inhibitory deficits and symptoms so far. Waters et al., (2003) found a relationship between deficits in intentional inhibition and hallucinations. Results from Experiment 1 and 2 support this relationship. In both Experiments the deficit in inhibitory effects was present in patients with hallucinations (no DF effects and more intrusions that either the control and non-hallucination groups) and absent in patients without hallucinations (normal DF and number of intrusions that did not differ from the control groups). In addition, the correlation between inhibitory scores and scores on specific symptoms was only significant for hallucination related symptoms. Hence, our results support Waters et al. claim that inhibitory deficits in suppressing irrelevant episodic information is specifically linked to hallucinations. This pattern also stresses the importance of the symptom-based approach. In line with this approach, it is interesting that Soriano et al. (2008) found that inhibition in semantic memory was related to the presence of Formal-Thought disorders (FTD) and not to the presence of hallucinations. In their Experiment 2, participants were required to name pictures that were preceded by related or unrelated word primes. The interference effect that is typically observed when pictures are preceded by semantically related primes is explained as due to inhibitory processes from the word prime to the related picture target (Macizo & Bajo, 2004). The results indicated

Appendix III

that non-FTD and control participants showed normal interference/inhibition effects from the related prime words, whereas the patients with FTD showed similar performance for pictures preceded by related word than for pictures preceded by unrelated words. This last finding supports the hypothesis that abnormalities in inhibitory processes in semantic memory underlie FTD. Hence, if we take the results of Soriano et al. (2008) and our results together, it would be possible to conclude that specific symptoms are related to specific inhibitory processes: patients with hallucinations show deficits in intentional episodic or WM inhibition, whereas patients with FTD show the inhibitory deficit in task related to semantic memory. However, more data is needed to answer the question of whether hallucinations are specifically related to impairments in *intentional* inhibition related to episodic memory and WM or to inhibitory impairments in general.

On the other hand, the results of Experiments 1 and 2 can not be explained by generalized deficits, motivation influences or processing speed. The tasks employed were brief, simple tasks, and every effort was taken to avoid response time measures. In addition, between groups differences appeared only in specific conditions. Thus, in Experiment 1, we found no differences between HP and Non-HP patients in general recall, but they differed in their pattern of recall when instructions to forget were provided. Similarly, in Experiment 2, Non-HP and HP patients did not differ in their overall recall, but the HP patients

Appendix III

committed more intrusions than Non-HP patients. This pattern of results indicates that HP patients were specifically impaired in their ability to intentionally inhibit memory representations, and not in general memory processes. Further evidence for the specificity of the relationship between hallucinations and inhibitory impairment came from the results of the correlational analyses. Significant correlations were found between the severity of hallucinations and the magnitude of directed forgetting effect (Experiment 1) and between the severity of hallucinations and the number of intrusions (Experiment 2), but there was no relationship between these inhibitory indexes and other symptoms or cluster of symptoms.

The relation between hallucinations and inhibitory dysfunction supports the view of a parallelism between hallucinations and cognitive intrusions. An alternative view has been provided by Morrison (2001). This author proposed that the underlying cause of hallucinations is related to the interpretation of intrusive thoughts. When a person has certain metacognitive beliefs, such as “I always must control my own thoughts”, or “My thoughts can never be disagreeable”, the experience of unwanted intrusive thoughts produces a dissonance. This dissonance is a source of great distress, and the individual reduces this distress by attributing the intrusive thoughts to an external agent. Although, this proposal could explain the reasons for incorrect attributions, it cannot explain why HP patients experience more intrusions than patients

Appendix III

who do not hallucinate (Morrison & Baker, 2000). Our findings suggest that inhibitory difficulties may underlie the frequency of intrusive thoughts. Patients with hallucinations have impairments in intentional inhibition in memory; consequently, irrelevant or unwanted images and thoughts would frequently intrude into their consciousness. Metacognitive beliefs and processes would induce erroneous attributions of these irrelevant thoughts to external sources, producing hallucinatory experiences. Hence, from our point of view, deficits in intentional inhibition in memory underlie the greater occurrence of intrusive thoughts, and metacognitive beliefs contribute to the incorrect attribution of these thoughts. Hallucinations are the result of the mixed influence of inhibitory impairments and incorrect attributions.

A limitation of this study is that patients with and without hallucinations differed in their general symptomatology in our first study. It is really difficult to get subgroups of patients that differ only in one specific symptom, because some symptoms usually correlate. For example, if an individual is hearing voices, he/she will probably elaborate and maintain a delusional belief about these voices, and his/her behaviour and emotions will be undoubtedly influenced. This reason explains why it is so difficult to disentangle the cognitive bases for individual symptoms. In our study, however, we tried to overcome this difficulty by statistically controlling the influence of other factors, and we still were able to find difference

Appendix III

between HP and Non-HP patients in our inhibitory indexes. However, it is still necessary to further explore whether inhibitory impairments are related to other positive symptoms, independently of hallucinations.

Appendix III

REFERENCES

- Alameda, J. R., & Cuetos, F. (1995). *Diccionario de frecuencias de las unidades lingüísticas del castellano* (Vols 1-2). Oviedo: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Oviedo.
- Badcock, J. C., Waters, F. A. V., & Maybery, M. (2007). On keeping (intrusive) thoughts to one's self: Testing a cognitive model of auditory hallucination. *Cognitive Neuropsychiatry*, 12, 78-89.
- Basden, B. H., & Basden, D. R. (1998). Directed Forgetting: A Contrast of Methods and Interpretations. In J. M. Golding & C. M. MacLeod (Eds.), *Intentional forgetting: Interdisciplinary Approaches* (pp. 139-173). Lawrence Erlbaum Associates. London.
- Basden, D. R., Basden, B. H., & Wright, M. J. (2003). Part-List Re-exposure and Release of Retrieval Inhibition, *Consciousness and Cognition*, 12, 354-75.
- Bjork, E. L., & Bjork, R. A. (1996). Continuing influences of to-be-forgotten information. *Consciousness and Cognition*, 5, 176-196.
- Brébion, G., Amador, X., David, A., Malaspina, D., Sharif, Z., & Gorman, J.M. (2000). Positive symptomatology and source monitoring failure in schizophrenics: An analysis of symptom-specific effects. *Psychiatry Research*, 95, 119-131.
- Brunelin, J., Combris, M., Poulet, E., Kallel, L., D'Amato, T., Dalery, J., & Saoud, M. (2006). Source

Appendix III

- monitoring deficits in hallucinating compared to non-hallucinating patients with schizophrenia. *European Psychiatry*, 21, 259-261.
- Conway, M. A., Harries, K., Noyes, J., Racsmaány, M., & Frankish, C. R. (2000). The Disruption and dissolution of Directed Forgetting: Inhibitory Control of Memory. *Journal of Memory and Language*, 43, 409-430.
- Frith, C. D. (1979). Consciousness, information processing and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 134, 225-235.
- Goldman-Rakic, P. S. (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 6, 348-357.
- Hemsley, D. R. (2005). The development of a cognitive model of schizophrenia: Placing it in context. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29, 977-988.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., & Opler, L.A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale PANSS for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-276.
- Lechuga, M. T., Moreno, V., Pelegrina, S., Gómez-Ariza, C. J., & Bajo, M. T. (2006). Age differences in memory control: Evidence from updating and retrieval-practice tasks. *Acta Psychologica*, 123, 279-298.
- Leiderman, E. A., & Strejilevich, S. A. (2004). Visuospatial deficits in schizophrenia: central executive and

Appendix III

- memory subsystems impairments. *Schizophrenia Research*, 68, 217-223.
- Lustig, C., Hasher, L., & Tonev, S. T. (2001). Inhibitory control over the present and the past. *European Journal of Cognitive Psychology*, 13 (1/2), 107-122.
- Macizo, P., & Bajo, M.T. (2004). Semantic facilitation and lexical competition in picture naming. *Psicológica*, 25, 1-22.
- Morrison, A. P. (2001). The interpretation of intrusions in psychosis: an integrative cognitive approach to psychotic symptoms. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 29, 257-276.
- Morrison, A. P., & Baker, C. A. (2000). Intrusive thoughts and auditory hallucinations: a comparative study of intrusions in psychosis. *Behaviour Research and Therapy*, 38, 1097-1106.
- Müller, U., Ullsperger, M., Hammerstein, E., Sachweh, S., & Becker, T. (2005). Directed forgetting in schizophrenia. Prefrontal memory and inhibition deficits. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255, 251-257.
- Palladino, P., Cornoldi, c., De Beni, R. & Pazzaglia, F. (2001). Working memory and updating processes in reading comprehension. *Memory & Cognition*, 29, 344-354.
- Park, S., Püschel, J., Sauter, B. H., Rentsch, M., & Hell, D. (1999). Spatial Working Memory deficits and

Appendix III

- clinical symptoms in schizophrenia: a 4-month follow-up study. *Biological Psychiatry*, 46, 392-400.
- Park, S., Püschel, J., Sauter, B. H., Rentsch, M., & Hell, D. (2002). Spatial selective attention and inhibition in schizophrenia patients during acute psychosis and at 4-month follow-up. *Biological Psychiatry*, 51, 498-506.
- Peralta, V., & Cuesta, M.J. (1994). Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale PANSS in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 53, 31-40.
- Peters, E. R., Pickering, A. D., Kent, A., Glasper, A., Irani, M., David, A. S., Day, S., & Hemsley, D. R. (2000). The relationship between Cognitive Inhibition and psychotic symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 3, 386-395.
- Silver, H., Feldman, P., Bilker, W., & Gur, R. C. (2003). Working Memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 1809-1816.
- Sonntag, P., Gokalsing, E., Olivier, C., Robert, P., Burglen, F., Kauffmann-Muller, F., Huron, C., Salame, P., & Danion, J-M. (2003). Impaired strategic regulation of contents of conscious awareness in schizophrenia. *Consciousness and Cognition*, 12, 190-200.

Appendix III

- Soriano, M. F., & Bajo, M. T. (2007). Working memory resources and interference in directed-forgetting. *Psicológica*, 28 (1) 63-85.
- Soriano, M. F., Jiménez, J. F., Román, P., & Bajo, M. T. (2008). Cognitive Substrates in Semantic Memory of Formal Thought Disorder in Schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30, 70-82.
- Zacks, R. T., & Hasher, L. (1994). Directed ignoring: Inhibitory regulation of working memory. In D. Dagenbach & T. H. Carr (Eds.), *Inhibitory processes in attention, memory, and language* (pp. 241-264). San Diego, CA: Academic Press.
- Zellner, M. & Bauml, K.H. (2006) Inhibitory Deficits in Older Adults: List-Method Directed Forgetting Revisited. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 32, 290–300
- Waters, F. A. V., Badcock, J. C., Maybery, M. T., & Michie, P. T. (2003). Inhibition in schizophrenia: association with auditory hallucinations. *Schizophrenia Research*, 62, 275-280.
- Weisbrod, M., Kiefer, M., Marzinzik, F., & Spitzer, M. (2000). Executive control is disturbed in schizophrenia: evidence from event-related potentials in a Go-noGo task. *Biological Psychiatry*, 47, 51-60.