

Actividad cerebral medida con Resonancia Magnética Funcional durante la prueba de fluidez de acciones

Mesurer l'activité cérébrale par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle au cours de l'essai d'aisance
Atividade cerebral medida com Ressonância Magnética Funcional durante uma prova de fluência verbal de verbos
Brain activity measure with functional Magnetic Resonance Imagin during Action Verbal Fluency Task

Marino Dávolos, Julián¹; Redondo, Santiago^{2,5}; Luna, Fernando G.¹;
Sánchez, Luis M.³ y Foa Torres, Gustavo^{3,4}

1. Laboratorio de Toma de Decisiones, Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.
2. Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.
3. Centro de Tomografía Computada Córdoba, Fundación Oulton, Córdoba, Argentina.
4. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.
5. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Córdoba, Argentina.

Resumen

La fluidez de acción (FA) es una prueba de fluidez verbal (PFV) que demanda la evocación de verbos durante un tiempo específico, generalmente breve. Se ha encontrado que el rendimiento en FA tiene sensibilidad específica a trastornos neurológicos relacionados con afecciones del bucle fronto-estriatal que controla la acción humana, como demencia por enfermedad de Parkinson, ataxia cerebelar de Friedrich, hidrocefalia y demencia por HIV. En este estudio se investigó mediante Resonancia Magnética Funcional la activación cerebral durante FA, con un diseño de bloques, de tipo 'overt' (emisión sonora de palabras) y en comparación con una condición contraste de restas con escasa exigencia en la memoria de trabajo. Se analizó el cambio en la señal dependiente del nivel de oxigenación del flujo de sangre cerebral en el cerebro entero y en cuatro volúmenes específicos de interés. Los principales hallazgos evidenciaron una activación en el giro prefrontal inferior izquierdo, en coincidencia con lo esperado por la activación del mecanismo de recuperación controlada. También se halló activación significativa subcortical, en consonancia con los datos provenientes de la clínica neuropsicológica. No se encontró activación significativa en otras dos regiones vinculadas a las PFV y al control ejecutivo semántico, el polo temporal y la corteza temporo parietal posterior (giro angular), en coincidencia con los reportes sobre la localización frontal del almacenamiento cerebral de verbos, de localización anterior en relación a los sustantivos. Este estudio es uno de los primeros en evaluar mediante imágenes funcionales la generación de verbos bajo las restricciones de una PFV.

Palabras clave: Fluidez verbal, fluidez de acciones, Resonancia Magnética Funcional, giro prefrontal inferior izquierdo.

Résumé

La fluidité de l'action (FA) est un test de fluence verbale (TFV) qui demande l'évocation des verbes pour un laps de temps déterminé, généralement de brève durée. Il a été constaté que les performances dans FA a une sensibilité particulière à des troubles neurologiques liés aux désordres du boucle fronto-striatale qui contrôle l'action humaine, tels que la démence de la maladie de Parkinson, l'ataxie cérébelleuse de Friedrich, l'hydrocéphalie et la démence associée au VIH. Dans cette étude, nous avons utilisé l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle pour rechercher l'activation du cerveau pendant la FA, avec la présentation des blocs du type 'ouvert' (des mots présentés auditivement), et une autre condition contrastante qui a demandé des soustractions faiblement requérant de la mémoire de travail. Nous avons analysé la variation du signal dans l'oxygénation en fonction du niveau du débit sanguin cérébral dans le cerveau entier et en quatre volumes spécifiques d'intérêt. Les principaux résultats ont montré l'activation de la rotation préfrontal gauche inférieure, coïncidant avec le mécanisme de récupération d'activation attendue contrôlée. On trouve également une activation significative sous-corticale, en accord avec les données de la neuropsychologie clinique. Aucune activation significative n'a été observée dans deux autres régions liées à la GFP et de contrôle de l'exécutif sémantique, du pôle temporal et cortex temporo pariétal postérieur (gyrus angulaire), en accord avec des rapports sur l'emplacement frontal de stockage cérébral des verbes, l'emplacement ci-dessus en ce qui concerne les noms. Cette étude est l'un des premiers à évaluer par la génération de verbes sous les contraintes d'un TFV avec de la imagerie fonctionnelle.

Mots clefs: fluence verbale, fluidité de l'action, résonance magnétique fonctionnelle, rotation préfrontal gauche inférieure.

Resumo

A Fluência de Verbos (FV) é uma Prova de Fluência Verbal (PFV) que demanda da evocação de verbos durante um tempo específico, geralmente breve. Encontraram que o rendimento de FV tem sensibilidade específica para transtornos neurológicos relacionados com as condições do bucle fronto-temporal que controla a ação humana como: demência por doença de Parkinson, ataxia cerebelar de Fiedrich, hidrocefalia e demência por HIV. Este estudo investigou através da Ressonância Magnética Funcional a ativação cerebral durante a FV, com um projeto de blocos do tipo 'overt' (emissão sonora de palavras) e, em comparação com uma situação com contraste de subtração e com escassa exigência na memória de trabalho. Foram analisados a alteração no sinal dependente do nível de oxigenação do fluxo de sangue cerebral no cérebro inteiro e, em quatro volumes específicos de interesse. Os principais achados evidenciaram uma ativação no giro pré-frontal inferior esquerdo coincidindo com o esperado pela ativação do mecanismo de recuperação controlada. Também encontrou-se uma ativação significativa subcortical consistente com os dados provenientes da clínica neuropsicológica. Não foram encontradas ativações significativas em outras regiões vinculadas as PFV e, ao contrário, o executivo semântico, o pólo temporal e o córtex temporo-parietal posterior (giro angular), coincidiram com os relatos sobre a localização frontal do armazenamento cerebral de verbos, de localização anterior em relação aos substantivos. Este estudo é um dos primeiros que avalia mediante imagens funcionais a geração de verbos abaixo das restrições de uma PFV.

Palavras-chave: Fluência verbal, fluência de verbos, Ressonância Magnética Funcional, giro pré-Frontal inferior esquerdo.

Abstract

Action fluency (AF) is a verbal fluency task (VFT) that demands to evoke verbs in a brief time. Several neurological disorders related to the fronto-striatal loop, such as Parkinson's disease dementia, Cerebellar Friedrich Ataxia, Hydrocephalus and HIV dementia, have been demonstrated deficit in AF. In this study, we investigated brain activation during AF performance using functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). We employed a block design type with 'overt' emission of verbs compared to contrast condition of easy number subtractions (with low requirement in working memory). We analyzed the change in the blood oxygenation level-dependent (BOLD) signal in the whole brain and in four specific volumes of interest. We found activation in the left inferior prefrontal gyrus, coinciding with the expected activation of controlled recovery mechanisms. Also, we found significant subcortical activation consistent with data from clinical samples. Consistent with recent reports, no significant activation was found in the regions associated with semantic executive control network: the temporal pole and the posterior temporo-parietal cortex (angular gyrus). This results confirm a frontal activation for verbs compared to nouns, in agreement with reports about the frontal storing location of verbs in the brain, placed in anterior parts in relation to nouns. This is the first study to evaluate brain activation during the evocation of verbs under a VFT constraints.

Key words: Action fluency, verbal fluency tasks, functional Magnetic Resonance Imaging, left inferior prefrontal gyrus.

Las pruebas de fluidez verbal (PFV) son un instrumento clásico de evaluación en la clínica neuropsicológica y requieren que una persona evoque palabras sin claves visuales (recuperación pura) (Ruff, Light, Parker, & Levin, 1997). Es frecuente la demanda de recuperación de palabras que empiecen con una determinada letra o que no tengan una letra específica (PFV fonológicas), que pertenezcan a una determinada categoría semántica (PFV categoriales), que pertenezcan a una categoría y que cumplan con una restricción fonológica al mismo tiempo (PFV combinadas) y que pertenezcan a una condición gramatical específica (PFV gramaticales). Se suele restringir el tiempo de recuperación, siendo un minuto la amplitud más frecuente y el rendimiento se mide de forma cuantitativa (cuántas palabras se evocaron), cualitativa (asociación semántica y fonológica entre las palabras y 'saltos asociativos' producidos) y temporal (intervalos medidos en milisegundos de separación entre las palabras evocadas) (Koren, Kofman, & Berger, 2005). Las PFV implican la activación de una meta, el inicio de la actividad, la evocación organizada de palabras y el monitoreo del rendimiento y se ha propuesto que comprometen las Funciones Ejecutivas (FEs), el procesamiento semántico y la velocidad de procesamiento de información (Bryan, Luszcz, & Crawford, 1997; Henry & Crawford, 2004). Se encontró actividad cognitiva diferencial para cada tipo de PFV (Baldo & Shimamura, 1998). Las evocaciones fonológicas fueron vinculadas de forma más estrecha al funcionamiento ejecutivo y las PFV categoriales al procesamiento semántico (Oriá,

Costa, Lima, Patrick, & Guerrant, 2009). Se considera que las primeras son más sensibles a entidades clínicas con deterioro de la corteza prefrontal mientras que las segundas lo son de trastornos relacionados con degradación de la corteza temporal (Östberg et al., 2007).

Los estudios de imágenes durante la ejecución de PFV evidenciaron un incremento de la señal dependiente del nivel de oxigenación de la sangre (BOLD el acrónimo en inglés) en el giro prefrontal inferior izquierdo, una zona clave de la recuperación de palabras, relacionada con el área clásica de Broca que incrementa su activación cuanto más exigente es la demanda de recuperación conceptual. (Basho, Palmer, Rubio, Wulfeck, & Müller, 2007; Fu et al., 2000; Gaillard et al., 2003). También se encontró actividad significativa en la corteza dorsolateral prefrontal, partes mediales y posteriores del lóbulo temporal, giro angular, giro supramarginal y corteza occipital (zonas vinculadas al almacenamiento conceptual) y el polo temporal (procesamiento semántico) (Gauthier, Duyme, Zanca, & Capron, 2009), aunque estas activaciones fueron menos frecuentes y dependientes del tipo de PFV. El papel destacado del giro prefrontal inferior izquierdo (controlando lateralización del lenguaje) ha sido relacionado con el rol que esta zona desempeña en el control ejecutivo semántico (CES), las PFV se consideran pruebas de evocación más estrechamente asociadas a la red CES en comparación con las pruebas de denominación confrontacional y generación de palabras bajo claves estímulas facilitadoras (e.g. evocar verbos relacionados con un sustantivo específico) (Del Missier

& Crescentini, 2011). Las regiones que involucra la red CES son el giro prefrontal inferior, el giro angular y el polo temporal (Whitney, Kirk, O'Sullivan, Lambon Ralph, & Jefferies, 2011), y los experimentos funcionales en PFV evidenciaron que la mayor actividad en la red CES está en las partes anteriores del giro prefrontal inferior (mayor recuperación controlada), aunque en las PFV categoriales se encontró menor compromiso de estas zonas y mayor en las zonas temporo parietales (Gaillard et al., 2003).

La fluidez de acciones (FA) es una PFV que demanda la producción de verbos en infinitivo durante una cantidad restringida de tiempo y constituye un instrumento novedoso ya que se ha incorporado recientemente en relación con las otras PFV (Piatt, Fields, Paolo, & Troster, 2004; Piatt, Fields, Paolo, & Tröster, 1999). Tiene variantes que suelen acompañarse de restricciones más específicas, por ejemplo solicitar verbos que representen acciones realizables por un ser humano (Ostberg, Fernaeus, Hellstrong, Bogdanovic, & Wahlund, 2005). Se encontró que FA es especialmente sensible a patologías neurológicas cortico- subcorticales relacionadas con degradación de la zona de almacenamiento de verbos fronto-estriada, evidenciando rendimientos deficitarios en Demencia por HIV (Woods, Carey, Troster, & Grant, 2005), Hidrocefalia (Davis et al., 2010), Demencia por Enfermedad de Parkinson (Tröster, Woods, Fields, Hanisch, & Beatty, 2002) y Ataxia Cerebelar de Friedrichson (De Nobrega, Nieto, Barroso, & Montañes, 2007), superando en la detección diferencial a las PFV fonológicas y categoriales. En la demencia por enfermedad de Alzheimer se encontró el patrón inverso: un peor rendimiento en las PFV semánticas y una performance relativamente conservada en FA (Davis et al., 2010). También se reportaron estudios donde FA tuvo un nivel de sensibilidad superior a otras PFV en deterioro cognitivo leve (Ostberg et al., 2005) y en desórdenes del pensamiento en Esquizofrenia (Badcock, Dragovic, Garrett, & Jablensky, 2011).

Para Ostberg et al. (2005) el interés por FA reside en que mide un aspecto de las FEs diferente a otras pruebas neuropsicológicas. En distintos estudios se encontró una correlación de FA con el nivel educativo superior a las restantes PFV (Marino & Alderete, 2010) e incluso se logró predecir el rendimiento académico y el desempeño prosocial escolar de niños y adolescentes con un valor superior al 50%. Los verbos pueden ordenarse de modo subcategorial, pueden ser agrupados en subconjuntos significativos (por ejemplo, verbos de movimiento como caminar, trotar, marchar) pero esta distribución es más aplanada y entremezclada que las taxonomías presentes en categorías prototípicas como animales, y semánticamente más organizada que las PFV fonológicas. La recuperación de palabras atendiendo a relaciones semánticas es crucial en la productividad final de las PFV (Fossati, Bastard Guillaume, Ergis, & Allilaire, 2003); se consideró que influye en la actividad cognitiva involucrada (Marino, Acosta Mesas, & Zorza, 2011) y el carácter subcategorial de los verbos implicaría un 'esfuerzo de construcción de categoría' relacionado con un mayor nivel de funcionamiento ejecutivo y educativo. Esta hipótesis se encuentra actualmente siendo puesta a prueba en diferentes investigaciones.

Si bien no hay antecedentes de realización de estudios funcionales durante FA, se han reportado numerosos trabajos de generación de verbos con presentación de claves

estimulares visuales o auditivas para inducir la evocación de acciones (Del Missier & Crescentini, 2011; Saccuman et al., 2006) y se encontró actividad en el área motora suplementaria, parte posterior del giro prefrontal izquierdo, ganglios basales y cerebelo. El objetivo de este estudio fue examinar la actividad cerebral de la evocación de verbos en condiciones de PFV, explorar los cambios en la señal BOLD en el cerebro entero y conocer específicamente la activación cerebral de FA en las zonas principales de la red CES. Tres regiones de interés fueron seleccionadas especialmente: el giro prefrontal inferior, el giro angular, y el polo temporal (Whitney et al., 2011). Debido a la importancia que tiene FA en la detección de patologías neurológicas subcorticales, se agregó un análisis específico relacionado con la activación subcortical. Resultó esperable hallar una activación significativa en el giro prefrontal inferior, especialmente en partes anteriores y basales, en el área motora suplementaria y en regiones subcorticales y a diferencia de otras PFV, resulta menos esperable encontrar activaciones en regiones temporales y de asociación. En estudios funcionales de PFV se discute la elección entre pruebas 'covert' (evocación silente) y 'overt' (evocación en voz alta) (Fu et al., 2000). El obstáculo para las pruebas 'overt' es el artefacto que genera la musculatura del habla sobre la imagen, y el defecto de las pruebas 'covert' es que no presentan constancia conductual de la producción verbal del participante. La utilización de un paradigma 'overt' exige una prueba de contraste que implique también el uso de los músculos del habla y en esta investigación se utilizó un paradigma 'overt', con el fin de respetar las condiciones en que habitualmente se aplica FA en situaciones clínicas.

Materiales y Métodos

Participantes

Los participantes fueron alumnos de la facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina (N=22) (12 mujeres y 10 varones) de entre 18 y 30 años de edad (M=22.5; DS=2.1), de dominancia diestra (inventario de Edimburgo, media= 6.2; DS=1.0), lengua materna española, que se presentaron ante una convocatoria específica de una asignatura de la carrera de Psicología y no recibieron recompensa de ningún tipo por su participación. Se aplicó el protocolo clínico del Instituto Privado de Neurociencias Córdoba (Marino, Fernández, & Alderete, 2011) para detectar antecedentes de patologías psiquiátricas o clínicas, siendo excluyente para la participación en el estudio no contar con diagnósticos neurológicos y psicopatológicos. Para el análisis final se descartaron 3 participantes por artificios técnicos en la adquisición de imágenes y se analizaron los registros de 19 participantes (11 mujeres y 8 varones) (M=23.4; DS=1.9). El procedimiento fue aprobado por el comité de ética del Instituto de Tomografía Computada (Fundación OULTON) y cada participante dio su consentimiento informado por escrito.

Adquisición de imágenes

Las imágenes fueron obtenidas mediante un scanner Philips Achieva (1.5T) perteneciente al Centro de Tomografía Computada Córdoba- Fundación Oulton. Se utilizó una matriz de reconstrucción de 64 X 64, con secuencias echo- planares

T2* 'single-shot' con los siguientes parámetros: amplitud por 'slice' 4 mm, espacio interslice (gap) 0 mm; TR/TE 2000/50, tamaño de voxels: 3.59 X 3.59 X 4. La duración de los dinámicos fue de 2000mseg, obteniéndose 20 'cortes' por volumen. Cada toma (por condición) duró 140 segundos, obteniéndose 70 dinámicos, cada bloque tuvo una duración de 20 segundos, 4 bloques de sustracción (80 segundos) y 3 bloques de evocación de verbos (60 segundos). El campo de visión tuvo los siguientes parámetros: FOV RL (mm) 230 FOV AP (mm) 230 FOV FH (mm) 107.

El post-procesamiento de las imágenes fue realizado offline utilizando MATLAB 7.10.0 y Statistical Parametrical Mapping 8.0. En el análisis de primer nivel se realizó el realineamiento, estimación y reordenamiento de los cortes. Las imágenes funcionales se alinearon en relación a una de las imágenes estructurales obtenidas (se obtuvieron 2 por participante). Se realizó corrección y se llevó a cabo la normalización ingresando la imagen media de las funcionales y el lote de funcionales corregida sobre la plantilla EPI provista en SPM. La suavización se realizó utilizando un FWHM igual a 7 7 7 y en el análisis de segundo nivel se utilizó un filtro de paso alto de 80 mhz.

Procedimiento

El trabajo se realizó en el marco de una investigación más amplia sobre la actividad cerebral de las PFV que integran el explorador neuropsicológico en fluidez verbal (Marino & Alderete, 2010). Se aplicaron las PFV de evocación de frutas (PFV semántica), de palabras iniciadas con la letra P (PFV fonológica), la FA y una prueba de evocación de ciudades y pueblos de Argentina cuyos nombres finalizaran con una letra consonante (PFV semántica combinada). Para esta investigación, se instruyó a los participantes en el resonador sobre las características de la tarea de evocación en cada PFV. En el caso de FA se pidieron verbos en infinitivo que implicaran acciones que pudieran ser realizadas por seres humanos y se les explicó que no debían repetirse. También se les explicó que, para la condición de contraste, el evaluador mencionaría la palabra 'resta' y en ese momento deberían contar de 500 hacia atrás. El inicio de la evocación de verbos fue señalado con la palabra 'verbos' y se adelantó que se alternaría la demanda de 'verbos' y 'resta' durante un período de dos minutos y treinta segundos. Las claves verbales ('verbos' y 'resta') fueron presentadas de forma auditiva un segundo previo al comienzo de la extracción. La sincronización fue monitorizada mediante el display visual de la continuidad temporal de los bloques del resonador. Cuando los participantes ingresaron al resonador tuvieron cinco minutos de relajación y adaptación, manteniendo contacto auditivo permanente con el equipo técnico evaluador.

Se adquirieron dos imágenes estructurales y luego se inició el bloque funcional con la condición 'resta'. Se instruyó a los participantes para que dijeran en voz alta cuatro bloques de 'resta' y tres de 'verbos'. El rendimiento en la prueba se determinó mediante la cantidad de palabras evocadas dentro del resonador y se realizó una transformación a puntuaciones z utilizando la media y desviación estándar publicadas en los valores normativos para población argentina (Marino & Alderete, 2010). La evocación total en resonador duró lo mismo que la evocación extra resonador cuando se obtuvieron

los valores normativos. Se estableció $z > -1$ como umbral de rendimiento para ingresar al análisis y fue alcanzado por el total de los participantes. Las evocaciones dentro del resonador se grabaron de forma digital mediante un ordenador portátil y se realizó un post procesamiento del audio mediante el software libre Audacity 2.0.2 (www.audacity.org). Se siguió el procedimiento propuesto por Basho et al. (2007) para aumentar la señal (voz humana) y disminuir el ruido de las secuencias eco- planares y además se ecualizó el incremento de las frecuencias menores a 300Hz, reduciéndose las frecuencias mayores a 400Hz.

Análisis estadístico

En el análisis de primer nivel se realizaron contrastes t comparando FA versus condición resta en cada participante, con un valor $\alpha < .001$ y sin establecer un umbral para seleccionar clusters significativos. Los contrastes de primer nivel fueron ingresados en el segundo nivel y se comparó la activación FA versus la condición resta entre sujetos mediante una prueba t de una muestra. Se analizó en primer lugar la activación en el cerebro entero y se estableció un $\alpha < .001$, no corregida, con corrección por cluster > 5 para determinar el umbral de activación significativo. Posteriormente se realizaron tres contrastes parciales con Volúmenes de Interés (VDI) sobre las zonas relacionadas con el Control Ejecutivo Semántico. Se utilizó la herramienta disponible en SPM 'small volume correction' y se establecieron como centros de las esferas las coordenadas $x = -42, y = 10, z = 6$ (Giro Prefrontal Inferior Izquierdo), $x = -31, y = -44, z = 26$ (Giro Temporal Posterior Superior) y $x = -49, y = 17, z = -15$ (Polo Temporal) y el radio fue de 20 mm. Al reducirse la cantidad de pruebas t debido a la disminución del número de voxels en análisis, se estableció una corrección más restrictiva de la posibilidad de cometer un error tipo I, el método Family Wise Error (FWE), con un valor aceptable de $\alpha < .1$ y un umbral mínimo de tamaño de cluster > 5 . En tercer lugar se realizó un VDI centrado en áreas subcorticales, estableciendo como centro la cabeza del núcleo caudado, coordenadas $x = (+-) 10, y = 10, z = 0$, según etiquetas del software Talairach Daemon, con un radio de esfera ampliado a 30mm para capturar las estructuras de interés. En todos los análisis se utilizó una máscara explícita creada por los autores mediante la herramienta ImCalc de SPM, mediante la binarización de la plantilla de segmentación de líquido cefalorraquídeo (LCR) disponible en las imágenes estandarizadas a priori de SPM. Se utilizó $i > 0.4$ como valor umbral, determinado en función de los valores del histograma de distribución de la matriz multidimensional de la imagen, y se excluyeron del análisis todos los voxels correspondientes a LCR, que podían crear artefactos estadísticos debido al interés en analizar la activación en regiones subcorticales. Los picos de activación significativa fueron etiquetados mediante el software Talairach Client, se ingresaron las coordenadas de Talairach y se utilizó un radio de 2mm para conseguir la etiqueta. En casos donde los picos de activación pertenecían al mismo cluster se escogió la etiqueta correspondiente al de mayor activación (mayor valor z).

Resultados

ACTIVIDAD CEREBRAL EN FLUIDEZ DE ACCIONES

En la Tabla 1 se presentan los picos de activación. Se encontraron 4 clusters por encima del valor umbral establecido ($k > 5$) y 7 picos de activación por encima del error

correspondientes al contraste entre FA y la condición de resta. Se presentan las coordenadas de Talairach correspondientes a cada pico, con los valores T y z correspondientes.

Tabla 1. Activación FA > Resta.

^a Cluster		Pico			Coordenadas de Talairach			Etiquetas
k	p(noc)	^b T	Z	p(noc)	x	Y	z	
6	.167	6.057	4.417	0	-24	21	-6	Sub giro frontal izquierdo
29	.006	5.431	4.126	0	-6	28	42	Giro frontal medial izquierdo [BA 8]
		4.500	3.636	0	-3	14	58	Giro frontal superior izquierdo [BA 6]
		3.997	3.338	0	-3	17	46	Giro frontal medial izquierdo [BA 8]
21	.016	5.183	4.003	0	-46	14	26	Giro frontal medial izquierdo [BA 9]
		3.904	3.280	.001	-35	14	14	Insula (hemisferio izquierdo) [BA 13]
6	.167	4.192	3.456	0	19	3	22	Hemisferio derecho, sub-lobar

Notas: k = tamaño del cluster; p(noc) = p no corregido; BA = Área de Brodmann. ^aCluster > 5. ^bT = prueba T, grados de libertad (gl) = 18. p = .001, no corregido.

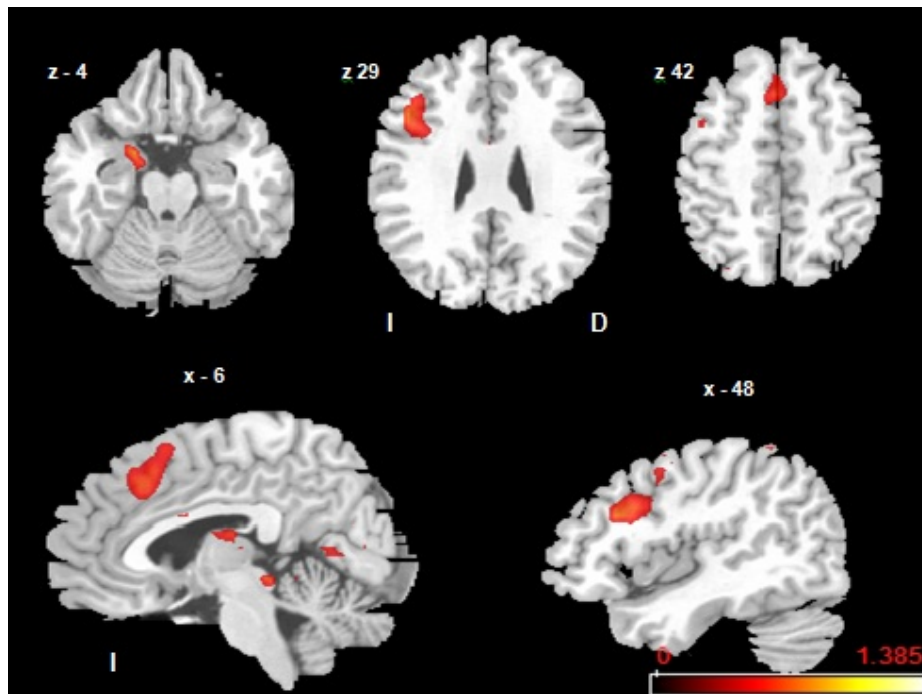


Figura 1. Activación FA > Resta. Imagen de cerebro entero generada mediante superposición con plantillas del software MRIcro (Rorden & Brett, 2000). Activaciones detectadas utilizando un valor $p < .001$, no corregido, transformadas a rango -1.385 a 1.385.

ACTIVIDAD CEREBRAL EN FLUIDEZ DE ACCIONES

En la Tabla 2 se presentan los valores de activación de clusters y picos correspondientes a los volúmenes de interés establecidos en función de las zonas consideradas clave de la red de control ejecutivo semántico. Se encontró activación significativa bajo el umbral de significación FWE sólo en el

giro prefrontal inferior izquierdo (1 cluster y 2 picos de activación). En el giro temporal posterior y en el polo temporal no hubo activación al nivel establecido y tampoco hubo picos que superaran los valores correspondientes con $\alpha < .001$ bajo la probabilidad de error tipo I no corregida.

Tabla 2. Activaciones detectadas en los Volúmenes de Interés correspondientes al Control Ejecutivo Semántico.

VDI	^a Cluster		Pico				Coordenadas de Talairach			Etiquetas
	FWE	k	p(FWE-cor)	^b T	Z	p(noc)	x	y	z	
Giro prefrontal inferior izquierdo	.017	12	.09	4.284	3.511	0	-42	17	22	Giro frontal medial izquierdo
			.175	3.904	3.280	.001	-35	14	14	Insula [BA 13]
Giro temporal posterior superior	No se encontraron activaciones por encima del umbral establecido.									
Polo temporal	No se encontraron activaciones por encima del umbral establecido.									

Notas: FWE = corrección Family Wise Error; k = tamaño del cluster; p(FWE-cor) = p con corrección FWE; p(noc) = p no corregido; BA = Área de Brodmann.

^aCluster > 5, radio 20 mm. ^bT = prueba T, grados de libertad (gl) = 18.

Corrección FWE $p < .1$.

En la tabla 3 se presenta la activación detectada en regiones subcorticales. Se amplió el radio de la esfera para abarcar los ganglios basales de ambos hemisferios, y se quitó el criterio

umbral para determinar la significación del tamaño de los clusters debido al volumen menor de las estructuras nerviosas de la zona. Los picos significativos hallados fueron a nivel $p < .001$ no corregidos.

Tabla 3. Activaciones con VDI centrado en el Núcleo Caudado.

^a Cluster			Pico				Coordenadas de Talairach			Etiquetas
p(FWE-cor)	K	p(noc)	p(FWE-cor)	^b T	Z	p(noc)	x	Y	z	
.313	2	.423	.164	4.646	3.718	0	5	-8	-14	
.138	6	.167	.307	4.192	3.456	0	19	3	22	Hemisferio derecho, sub-lobar
			.320	4.159	3.437	0	12	3	22	Núcleo caudado, hemisferio derecho
.313	2	.423	.341	4.110	3.407	0	-3	3	22	Cuerpo calloso, hemisferio izquierdo
.250	3	.324	.486	3.804	3.216	.001	-6	-26	6	Tálamo, núcleo pulvinar, hemisferio izquierdo
.313	2	.423	.566	3.652	3.118	.001	12	-29	-18	Cerebelo, culmen, lóbulo anterior derecho

Notas: p(FWE-cor) = p con corrección Family Wise Error; k = tamaño del cluster; p(noc) = p no corregido.

^aClusters > 0. Esfera de 30 mm de radio. ^bT = prueba T, grados de libertad (gl) = 18.

Corrección FWE $p < .1$ y $p < .001$ no corregida.

Discusión

En esta investigación de carácter exploratorio se evaluó el cambio en la respuesta hemodinámica funcional en el cerebro entero y en cuatro volúmenes de interés definidos a priori durante la realización de una tarea de fluencia de acciones. La condición de contraste fue la resta de uno en uno a partir del número 500 y se pidieron respuestas vocalizadas de forma sonora. En el análisis de cerebro entero se encontró activación significativa en dos clusters situados en el giro prefrontal inferior izquierdo y en el giro frontal superior. La actividad en el primero resultó esperable ya que se considera una zona clave ligada a la recuperación controlada de palabras. El giro prefrontal inferior se ha dividido en tres sub-regiones: la parte anterior inferior, o pars orbitalis, la parte medial superior, o pars triangularis y la parte posterior superior, o pars opercularis, abarcando en términos de áreas de Brodmann las 44, 45 y 47. En diferentes experimentos se ha buscado esclarecer cuál es el mecanismo específico que se implementa en esta región, siendo los candidatos la selección post-recuperación, que escoge la representación más adecuada una vez producida la activación de numerosos competidores, y la recuperación controlada, que dirige de forma estratégica la búsqueda de representaciones (Whitney et al., 2011). Mediante tareas que manipularon las distancias semánticas y juicios de decisión léxica, se encontraron evidencias que apoyan que las partes orbitalis y mitad anterior de la triangularis están más relacionadas con la recuperación controlada, mientras que la parte opercularis está más vinculada a la selección post-recuperación (Badre, 2008; Badre, Poldrack, Pare-Blagoev, Insler, & Wagner, 2005; Badre & Wagner, 2007). El análisis de los picos de activación obtenidos indica que corresponden a puntos situados por encima (en el eje z) de los centros del área de Brodmann 47, y también con un corrimiento ligeramente medial. El pico 'más elevado' que se registró estuvo situado en el borde interno-medial del giro prefrontal inferior izquierdo, y el cluster de cambios adyacentes tuvo un tamaño por encima del umbral ($K=6$) pero no fue significativo. Esta activación más medial en el giro prefrontal inferior concuerda con hallazgos de bases cerebrales de almacenamiento de verbos (Kemmerer, Castillo, Talavage, Patterson, & Wiley, 2008).

Se encontró activación en la corteza prefrontal superior, asociada a procesos cognitivos superiores entre los que se destaca la memoria de trabajo y la generación de estrategias para la resolución de conflictos (Botvinick, Braver, Barch, Carter, & Cohen, 2001). Esta activación pudo reflejar la exigencia en switching, monitoreo y control que tuvo la tarea, que se realizó dentro de una serie de PFV alternando con la condición de resta en reiteradas ocasiones. Se pusieron a prueba hipótesis relacionadas con la activación que las PFV implican sobre las zonas de la red CES; se considera que implican el control y manipulación de representaciones semánticas en dirección a una meta y resultan candidatas para elicitar su activación. La red CES involucra nodos en el giro prefrontal inferior, en partes posteriores temporo-parietales y en el polo temporal, y su deterioro se relacionó con la afasia semántica, la conducta impulsiva y la conducta conceptual (Jefferies, Patterson, & Ralph, 2008; Noonan, Jefferies, Corbett, & Lambon Ralph, 2009), así como esquizofrenia y conducta antisocial (Bozikas,

Kosmidis, & Karavatos, 2005; Joshua, Gogos, & Rossell, 2009). En los resultados se encontró activación significativa en uno de los nodos CES (giro prefrontal inferior), y no hubo activación en el polo temporal y en las zonas temporo-parietales, en concordancia con los antecedentes que indican que la actividad cerebral en FA se diferencia de las PFV semánticas por la escasa demanda de activación en esas regiones.

La activación subcortical más elevada fue hallada en el tálamo, y el cluster de mayor amplitud fue hallado en el cuerpo caudado. En este análisis no se encontraron activaciones significativas a nivel de clusters y tampoco a nivel de los picos si se tiene en cuenta una corrección del nivel de error más restrictiva (FWE). Con el nivel de elementos de representación (resels) utilizados (tamaño de voxels + suavización) extenderse sobre la especificidad de la localización de los picos en los núcleos subcorticales se consideró poco conveniente y teniendo en cuenta los antecedentes en investigación clínica, resultará de interés la comparación de activación en estos mismos núcleos (datos en procesamiento) frente a las restantes PFV.

Una futura línea de estudio es manipular la familiaridad de los participantes con las PFV, y su nivel de shifting (función ejecutiva) e ingresarlos como regresores en el análisis. Las condiciones de PFV en el resonador podrían demandar habilidades cognitivas diferentes; el diseño en bloques utilizado fue exigente en flexibilidad cognitiva (alternancia de sets) y en velocidad de procesamiento para iniciar nuevas tareas con rapidez. Las personas con mayor habilidad en PFV podrían tener ventajas para realizar los cambios a mayor velocidad. Ampliar la duración de los bloques de registro se ha propuesto como control a la demanda exigente de alternancia; sin embargo, se reportaron problemas relacionados con los 'baches' en la recuperación de palabras ya que la evocación es discontinua y suelen presentarse períodos de más de veinte segundos sin evocación (Marino & Acosta, 2010), por lo que un bloque extenso podría contener más ruido que señal (componentes de búsqueda fluctuaciones de la atención, lapsos en blanco). Existen diseños de PFV en resonancia magnética que secuencian la evocación y establecen una clave que indica que se debe evocar una palabra (*paced productions*). Sin embargo, estos diseños fueron criticados porque eliminan un componente crucial de la recuperación en PFV que es el esfuerzo por decir la mayor cantidad de palabras posibles, y con esto la recuperación controlada.

En conclusión, es necesario continuar el avance en el conocimiento de esta prueba neuropsicológica, que ha evidenciado desde estudios clínicos, de neuroimagen y conductuales tener propiedades particulares que implican un aporte significativo y específico a la evaluación neuropsicológica, y de este modo compensar su relativa sub-utilización en comparación con otras PFV más tradicionales como el FAS y las PFV semánticas (Lezak, 1995).

Referencias

- Badcock, J. C., Dragović, M., Garrett, C., & Jablensky, A. (2011). Action (verb) fluency in schizophrenia: Getting a grip on odd speech. *Schizophrenia Research, 126*(1-3), 138-143.
- Badre, D. (2008). Cognitive control, hierarchy, and the rostro-caudal organization of the frontal lobes. *Trends in cognitive sciences, 12*, 193-200.

- Badre, D., Poldrack, R. A., Paré-Blagoev, E. J., Insler, R. Z., & Wagner, A. D. (2005). Dissociable Controlled Retrieval and Generalized Selection Mechanisms in Ventrolateral Prefrontal Cortex. *Neuron*, 47(6), 907-918.
- Badre, D., & Wagner, A. D. (2007). Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia*, 45(13), 2883-2901.
- Baldo, J. V., & Shimamura, A. P. (1998). Letter and Category Fluency in Patients With Frontal Lobe Lesions. *Neuropsychology*, 12(2), 259-267.
- Basho, S., Palmer, E. D., Rubio, M. A., Wulfeck, B., & Müller, R.-A. (2007). Effects of generation mode in fMRI adaptations of semantic fluency: Paced production and overt speech. *Neuropsychologia*, 45(8), 1697-1706.
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict Monitoring and Cognitive Control. *Psychological Review*, 108(3), 624-652.
- Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., & Karavatos, A. (2005). Disproportionate impairment in semantic verbal fluency in schizophrenia: differential deficit in clustering. *Schizophrenia Research*, 74(1), 51-59.
- Bryan, J., Luszcz, M. A., & Crawford, J. R. (1997). Verbal Knowledge and Speed of Information Processing as Mediators of Age Differences in Verbal Fluency Performance Among Older Adults. *Psychology and Aging*, 12(3), 473-478.
- Davis, C., Heidler-Gary, J., Gottesman, R. F., Crinion, J., Newhart, M., Moghekar, A., Solomon, D., Rigamonti, D., Cloutman, L., & Hillis, A. E. (2010). Action versus animal naming fluency in subcortical dementia, frontal dementias, and Alzheimer's disease. *Neurocase*, 16(3), 259-266.
- De Nóbrega, É., Nieto, A., Barroso, J., & Montón, F. (2007). Differential impairment in semantic, phonemic, and action fluency performance in Friedreich's ataxia: Possible evidence of prefrontal dysfunction. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(06), 944-952.
- Del Missier, F., & Crescentini, C. (2011). Executive control of retrieval in noun and verb generation. *Cognitive Systems Research*, 12(1), 45-55.
- Fossati, P., Guillaume, L. B., Ergis, A.-M., & Allialaire, J.-F. (2003). Qualitative analysis of verbal fluency in depression. *Psychiatry Research*, 117(1), 17-24.
- Fu, C. H. Y., Curtis, V. A., Williams, S. C. R., Brammer, M. J., Vythelingum, N., Morgan, K., Andrew, C., & McGuire, P. K. (2000). Overt verbal fluency examined with fMRI. *Neuroimage*, 11(5, Supplement 1), S338.
- Gaillard, W. D., Sachs, B. C., Whitnah, J. R., Ahmad, Z., Balsamo, L. M., Petrella, J. R., Braniecki, S. H., McKinney, C. M., Hunter K., Xu, B., & Grandin C. B. (2003). Developmental aspects of language processing: fMRI of verbal fluency in children and adults. *Human Brain Mapping*, 18(3), 176-185.
- Gauthier, C. T., Duyme, M., Zanca, M., & Capron, C. (2009). Sex and performance level effects on brain activation during a verbal fluency task: A functional magnetic resonance imaging study. *Cortex*, 45(2), 164-176.
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). A Meta-Analytic Review of Verbal Fluency Performance Following Focal Cortical Lesions. *Neuropsychology*, 18(2), 284-295.
- Hirshorn, E. A., & Thompson-Schill, S. L. (2006). Role of the left inferior frontal gyrus in covert word retrieval: Neural correlates of switching during verbal fluency. *Neuropsychologia*, 44(12), 2547-2557.
- Jefferies, E., Patterson, K., & Ralph, M. A. L. (2008). Deficits of knowledge versus executive control in semantic cognition: Insights from cued naming. *Neuropsychologia*, 46(2), 649-658.
- Joshua, N., Gogos, A., & Rossell, S. (2009). Executive functioning in schizophrenia: A thorough examination of performance on the Hayling Sentence Completion Test compared to psychiatric and non-psychiatric controls. *Schizophrenia Research*, 114(1-3), 84-90.
- Kemmerer, D., Castillo, J. G., Talavage, T., Patterson, S., & Wiley, C. (2008). Neuroanatomical distribution of five semantic components of verbs: Evidence from fMRI. *Brain and Language*, 107(1), 16-43.
- Koren, R., Kofman, O., & Berger, A. (2005). Analysis of word clustering in verbal fluency of school-aged children. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(8), 1087-1104.
- Lezak, M. (2004). *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press, Inglaterra, Cuarta Edición.
- Marino, J., Acosta Mesas, A., & Zorza, J. (2011). Control ejecutivo y fluidez verbal en población infantil: Medidas cuantitativas, cualitativas y temporales. *Interdisciplinaria*, 28(2), 245-260.
- Marino, J., & Alderete, A. M. (2010). Valores Normativos de Pruebas de Fluidez Verbal Catorce, Fonológicas, Gramaticales y Combinadas y Análisis Comparativo de la Capacidad de Iniciación. *Revista de Neuropsicología Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 10(1), 79-93.
- Marino, J., Fernández, A. L., & Alderete, A. M. (2001). Valores normativos y validez conceptual del Test de Laberintos de Porteus en una muestra de adultos argentinos. *Revista Neurológica Argentina*, 26(3), 102-107.
- Noonan, K., Jefferies, E., Corbett, F., & Lambon Ralph, M. A. (2009). Elucidating the Nature of Deregulated Semantic Cognition in Semantic Aphasia: Evidence for the Roles of Prefrontal and Temporoparietal Cortices. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(7), 1597-1613.
- Oriá, R. B., Costa, C. M. C., Lima, A. A. M., Patrick, P. D., & Guerrant, R. L. (2009). Semantic fluency: A sensitive marker for cognitive impairment in children with heavy diarrheal burdens? *Medical Hypotheses*, 73(5), 682-686.
- Östberg, P., Crinelli, R. M., Danielsson, R., Wahlund, L.-O., Bogdanovic, N., & Fernaeus, S.-E. (2007). A Temporal Lobe Factor in Verb Fluency. *Cortex*, 43(5), 607-615.
- Östberg, P., Fernaeus, S.-E., Hellström, A., Bogdanovic, N., & Wahlund, L.-O. (2005). Impaired verb fluency: A sign of mild cognitive impairment. *Brain and Language*, 95(2), 273-279.
- Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., & Tröster, A. I. (1999). Action (verb naming) fluency as an executive function measure: convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia*, 37(13), 1499-1503.
- Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., & Tröster, A. I. (2004). Action verbal fluency normative data for the elderly. *Brain and Language*, 89(3), 580-583.
- Rorden, C., & Brett, M. (2000). Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural Neurology*, 12(4), 191-200.
- Ruff, R. M., Light, R. H., Parker, S. B., & Levin, H. S. (1997). The Psychological Construct of Word Fluency. *Brain and language*, 57(3), 394-405.
- Saccuman, M. C., Cappa, S. F., Bates, E. A., Arevalo, A., Della Rosa, P., Danna, M., & Perani, D. (2006). The impact of semantic reference on word class: an fMRI study of action and object naming. *NeuroImage*, 32(4), 1865-1878.
- Thompson-Schill, S. L., Schnur, T. T., Hirshorn, E., Schwartz, M. F., & Kimberg, D. (2007). Regulatory functions of prefrontal cortex during single word production. *Brain and Language*, 103(1-2), 171-172.
- Tröster, A. I., Woods, S. P., Fields, J. A., Hanisch, C., & Beatty, W. W. (2002). Declines in switching underlie verbal fluency changes after unilateral pallidal surgery in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 50(2), 207-217.
- Whitney, C., Kirk, M., O'Sullivan, J., Lambon Ralph, M. A., & Jefferies, E. (2011). The neural organization of semantic control: TMS evidence for a distributed network in left inferior frontal and posterior middle temporal gyrus. *Cerebral Cortex*, 21(5), 1066-1075.
- Woods, S. P., Carey, C. L., Tröster, A. I., & Grant, I. (2005). Action (verb) generation in HIV-1 infection. *Neuropsychologia*, 43(8), 1144-1151.