

La imagen por resonancia magnética en el estudio de la esquizofrenia

Pilar Salgado-Pineda y Pere Vendrell*

Universidad de Barcelona

Resumen: La resonancia magnética ha tenido una amplia aplicación en el ámbito de la esquizofrenia para investigar sus bases neuroanatómicas y funcionales. Los estudios estructurales han evolucionado desde las mediciones semiautomáticas de estructuras aisladas hasta las sofisticadas técnicas de análisis automático vóxel a vóxel, denominadas *voxel-based morphometry*. Actualmente, existen hallazgos consistentes y confluentes sobre la existencia de diversas anomalías estructurales que implican esencialmente el tálamo, el hipocampo, la región del cíngulo anterior y también regiones corticales temporales y parietales. La afectación estructural tiene un predominio izquierdo. Las técnicas de resonancia magnética funcional (RMf) han dado lugar a avances notables sobre las anomalías de activación cerebral. En general, se observan varias regiones hipofuncionales ante tareas neuropsicológicamente deficitarias. Por el contrario, a igualdad de ejecución de los pacientes esquizofrénicos respecto a sus controles se observan patrones de hiperactividad que pueden interpretarse como un sobreesfuerzo compensatorio. Las técnicas de difusión por resonancia magnética han permitido detectar anomalías en la sustancia blanca indicativas de alteraciones en la conectividad cerebral. En resumen, la resonancia magnética es una técnica no invasiva de relativo fácil uso que ha facilitado la investigación de las bases psicobiológicas de la esquizofrenia y ha abierto un enorme potencial en el abordaje neurocientífico del trastorno más importante en el ámbito de la psiquiatría.

Palabras clave: Resonancia magnética; neuroimagen; neuropsicología; esquizofrenia.

Title: Magnetic resonance imaging in the study of schizophrenia.

Abstract: The magnetic resonance has had an extensive application in the field of schizophrenia to investigate its neuroanatomical and neurofunctional bases. The structural studies have evolved from the semiautomatic measurements of isolate structures until the sophisticated techniques of automatic analysis using the so called *voxel-based morphometry*. At the moment, there are several confluent evidences on the existence of diverse structural anomalies that mainly involve the thalamus, the hippocampus, the anterior cingulate region, in addition to parietal and temporal cortical regions. The structural impairment has a left predominance. The technique of functional magnetic resonance (fMRI) has provided evidence on the anomalies of cerebral activation. In the neuropsychological tasks that the patients perform poorer, the pattern observed was cerebral hypoactivity. On the contrary, when the performance of patients is similar to that of the controls hyperactivity patterns are observed that can be interpreted as a compensatory mechanism. The diffusion techniques have allowed detecting white matter anomalies that indicate alterations in the cerebral connectivity. In summary, the magnetic resonance is a non-invasive technique of relative easy use that has facilitated the investigation of the psychobiological bases of schizophrenia and it has opened an enormous potential in the neuroscience research of the most important psychiatric illness.

Key words: Magnetic resonance imaging; neuroimaging; neuropsychology; schizophrenia.

Introducción

La esquizofrenia implica una serie de manifestaciones psicopatológicas heterogéneas y mal delimitadas que se presentan en un determinado curso temporal. Según el DSM-IV, las características de la esquizofrenia son una mezcla de signos y síntomas peculiares. Los síntomas se clasifican normalmente en dos amplias categorías: los positivos y los negativos. Los síntomas positivos (ideas delirantes, alucinaciones,

lenguaje y/o comportamiento desorganizado) parecen reflejar un exceso o distorsión de las funciones normales, mientras que los negativos (aplanamiento afectivo, alogia, abulia) parecen reflejar una disminución o pérdida de las mismas (*American Psychiatry Association; DSM-IV*).

La resonancia magnética inicialmente se usó en la esquizofrenia para el estudio de las anomalías cerebrales estructurales. La generación de imágenes mediante resonancia magnética (IRM) se basa en el análisis de las ondas electromagnéticas que proceden de la relajación de la materia que, estando bajo la influencia de un campo magnético, ha sido estimulada previamente mediante impulsos de radiofrecuencia. La señal que se recoge proviene de los protones de hidrógeno, por lo que su intensidad de-

* Dirección para correspondencia [Correspondence address]: Pere Vendrell. Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica, Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona, Casanova 143, 08036 Barcelona (España). E-mail: pvendrell@ub.edu

pende principalmente de la densidad de estos protones, pero puede verse profundamente modificada por el entorno de los mismos. De este modo, el análisis de la señal de relajación aporta información sobre la composición de los tejidos estudiados. Esta técnica no utiliza ningún tipo de radiación y proporciona imágenes en cualquier plano y ofrece una resolución espacial superior a las otras técnicas (Desgrez, Bittoun y Idy-Peretti, 1991)

El descubrimiento de que, dada la diferencia de sus propiedades magnéticas, el porcentaje de señal de relajación magnética de la deoxihemoglobina decaía más rápidamente que el de la oxihemoglobina (Thulborn, Waterton, Matthews y Radda, 1982), llevó al desarrollo del uso de la deoxihemoglobina como un agente de contraste interno en estudios neurofuncionales. La introducción de la técnica de Resonancia Magnética funcional (RMf) supuso la posibilidad de estudiar la activación cerebral sin uso de contrastes externos ni dosis radioactivas. Esta técnica está basada en el estudio del nivel de oxigenación de la sangre para evidenciar la activación neuronal (de ahí el nombre BOLD, Blood Oxygenation Level-Dependent Contrast, "Contraste dependiente del nivel de oxigenación en sangre"). La RMf presenta, aparte de la inocuidad, como ventajas sobre las técnicas funcionales PET (Positron Emission Tomography) y/o SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) la posibilidad de hacer estudios de sujeto único, dados su gran poder localizador y relación señal/ruido; además dada la no invasividad y la rapidez de adquisición de la técnica, se pueden realizar un gran número de adquisiciones, permitiendo el promedio de activación intrasujeto (Kwong *et al.*, 1992; Ogawa *et al.*, 1992). Para evaluar la activación cerebral, se compara la señal recogida en una condición de base con la recogida en una condición de activación.

Otra técnica basada en el estudio de los tejidos mediante la RM es la IRM de Difusión, que permite evaluar el estado del tejido cerebral a partir de los movimientos de difusión de las moléculas del agua (debidos a los movimientos brownianos) de manera no invasiva. En los te-

jididos humanos fibrosos (como los músculos o la sustancia blanca cerebral), la difusión del agua es más rápida en el sentido paralelo de las fibras que en el resto, es decir, hay una difusión anisotrópica. El análisis mediante un tensor de difusión aporta información sobre la dirección, grado de anisotropía (y por lo tanto estado de la fibra) y dirección primaria de la materia estudiada (Le Bihan *et al.*, 2001).

Objetivo de la presente revisión

La esquizofrenia es una de las enfermedades psiquiátricas que mayor interés científico y número de investigaciones ha generado. Se han llevado a cabo numerosos estudios para tratar de elucidar posibles anomalías estructurales y funcionales en el cerebro de los pacientes esquizofrénicos. El presente estudio trata de sintetizar los resultados de la investigación neuroanatómica y neurofuncional de la esquizofrenia llevada a cabo con ayuda de la técnica de la resonancia magnética.

Hallazgos de resonancia magnética estructural en la esquizofrenia

Los hallazgos neuroanatómicos procedentes de los estudios estructurales de resonancia magnética (RM) más importantes en la esquizofrenia incluyen dilatación ventricular, anomalías en el lóbulo temporal medial (amígdala, hipocampo y circunvolución parahipocámpica), la circunvolución temporal superior, el lóbulo parietal (en particular el lóbulo parietal inferior y sus subdivisiones de la circunvolución angular y de la circunvolución supramarginal) y regiones cerebrales subcorticales incluyendo el cerebelo, los ganglios basales, el cuerpo caloso, el tálamo y el cavum del septum pellucidum (para revisión, ver Harrison 1999; Shenton, Dickey, Frumin y McCarley, 2001; Lencz, Bilder y Cornblatt, 2001).

Dilatación ventricular

Uno de los hallazgos más replicados en los estudios de neuroimagen en esquizofrenia, es la dilatación ventricular. Los ventrículos cerebrales de los pacientes suelen ser mayores (en superficie o volumen) que los de los sujetos controles normales. Esta dilatación ventricular ha sido descrita tanto para los ventrículos laterales como para el tercer ventrículo. Además, la dilatación de las astas temporales de los ventrículos laterales parece ser más prominente en el hemisferio izquierdo, es decir se observa una asimetría exagerada respecto a la normal Izquierdo > Derecho. La ventriculomegalia parece estar presente desde el inicio y no ser progresiva, no hay relación entre el tamaño aumentado y la duración de la enfermedad o la medicación antipsicótica (Van Horn y McManus, 1992)

Anomalías corticales

Lóbulo temporal

Circunvolución temporal superior

Algunos estudios han descrito la existencia de una reducción en el volumen de la circunvolución temporal superior, aunque esta reducción parece ser más evidente y consistente cuando se evalúa únicamente la sustancia gris de esta región. La disminución en el volumen de la sustancia gris de la circunvolución temporal superior se ha observado ya en pacientes de primer episodio, y también en sujetos con diagnóstico de trastornos de personalidad esquizotípica medicados y no medicados. Barta, Pearlson, Powers, Richards y Tune (1990) encontraron una reducción del 11% del volumen de la circunvolución temporal superior que correlacionaba en la región anterior con las alucinaciones auditivas. Shenton *et al.* (1992) hallaron una reducción del 15% que correlacionaba en la región posterior con el trastorno del pensamiento. Esta reducción volumétrica de la circunvolución temporal superior estaba además

fuertemente correlacionada con la reducción del volumen de la amígdala, hipocampo y circunvolución parahipocámpica. Flaum *et al.* (1995) describieron una correlación entre la sintomatología positiva y la reducción del volumen de la circunvolución temporal superior. Finalmente, Holinger *et al.* (1999) hallaron una reducción del volumen de la circunvolución temporal superior derecho en pacientes esquizofrénicos zurdos al compararlos con sujetos control zurdos. Esta reducción estaba asociada con el trastorno del pensamiento.

Plano Temporal

En la esquizofrenia se ha descrito una disminución en la normal asimetría del plano temporal (izquierdo mayor que derecho) (p. ej, DeLisi, Hoff, Neale, Kushner, 1994; Kwon *et al.*, 1999; Hirayasu *et al.*, 2000;). DeLisi *et al.* (1994) diferenciaron entre una menor asimetría anterior y una mayor asimetría posterior de esta región en los pacientes con esquizofrenia al compararlos con los sujetos control. La disminución de la asimetría del plano temporal en la esquizofrenia se ha correlacionado también con los trastornos del pensamiento (Rossi *et al.*, 1994)

Lóbulo frontal

Las diferencias en el córtex prefrontal parecen ser demasiado sutiles para ser detectadas directamente, pero correlacionan con reducciones en áreas del lóbulo temporal izquierdo que están neuroanatómica y neurofuncionalmente relacionadas. En este sentido, Wible *et al.* (1995), a pesar de no hallar diferencias volumétricas en el lóbulo frontal entre pacientes y sujetos control, observaron que la sustancia gris del lóbulo frontal izquierdo mostraba una fuerte correlación con la reducción volumétrica de amígdala, hipocampo, circunvolución parahipocámpica y circunvolución temporal superior, izquierdos. También hallaron una correlación entre la disminución del volumen prefrontal izquierdo y la sintomatología negativa. De forma similar, Breier *et al.* (1992) encontraron una co-

relación entre el volumen del córtex prefrontal y el lóbulo temporal, además obtuvieron correlaciones entre la sustancia blanca prefrontal derecha y el volumen de la amígdala y el hipocampo ipsilaterales.

Lóbulo Parietal

El córtex parietal inferior pertenece al córtex de asociación heteromodal, una región cortical altamente organizada e interconectada que incluye la sección superior del lóbulo temporal posterior, el córtex prefrontal, el área de Broca y el lóbulo parietal inferior. Pearlson, Pretty, Ross y Tien (1996), hipotetizaron que las anomalías del córtex de asociación heteromodal constituirían el déficit primario de la esquizofrenia.

Respecto al análisis de las asimetrías cerebrales como posible sustrato de la esquizofrenia, Niznikiewick *et al.* (2000) hallaron ausencia de la normal asimetría (izquierdo mayor que derecho) de la circunvolución angular en pacientes masculinos comparados con sujetos control. Frederikse *et al.* (2000) describieron asimismo una reducción en la asimetría de esta región así como reducción de la sustancia gris, también en pacientes varones.

Estructuras subcorticales

Ganglios Basales

Se ha descrito un incremento en el volumen de los ganglios basales que parece estar en relación con la medicación neuroléptica. Chakos *et al.* (1994) evaluaron pacientes esquizofrénicos de primer episodio y hallaron un incremento del 5,7 % en el tamaño del caudado tras 18 meses en que los sujetos recibieron medicación. Este resultado ha sido confirmado por Hokama *et al.* (1995) que describieron un incremento en el tamaño de los núcleos caudado, putamen y pálido en pacientes medicados. Sin embargo, en pacientes tratados con medicación atípica no se da este incremento en el volumen de los ganglios basales (Gur *et al.*, 1998). Por el contrario, en los pacientes no medicados, se ha descrito

una disminución bilateral en el volumen del núcleo caudado (McCarley *et al.*, 1999).

Tálamo

Andreasen *et al.* (1994) hallaron una reducción en el volumen del tálamo en los pacientes con esquizofrenia. Este grupo de investigación sostiene que el tálamo es una región crítica en la esquizofrenia debido a sus recíprocas conexiones entre los núcleos talámicos ventral anterior y dorsomedial y el córtex prefrontal, así como por las conexiones córtico-talámico-corticales que sirve de nexo entre los lóbulos occipital y frontal. La reducción volumétrica del tálamo ha sido posteriormente replicada por otros investigadores.

Jeste *et al.* (1998) hallaron una correlación entre el tamaño del núcleo talámico y la edad de inicio, así como déficit en lectura, abstracción y flexibilidad cognitiva. Portas *et al.* (1998) han encontrado una correlación entre un tamaño talámico reducido y menor cantidad de sustancia blanca prefrontal. Snyder *et al.* (1998) describieron la ausencia de la comisura intertalámica o masa intermedia y dilatación del tercer ventrículo en un subgrupo de pacientes de primer episodio. Meisenzhal *et al.* (2000), si bien no encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes y el grupo control en esta deficiencia, sí evidenciaron que los pacientes sin comisura intertalámica mostraban una mayor sintomatología negativa que los pacientes que sí la tenían. Gur *et al.* (1998) observaron que un mayor tamaño en el núcleo talámico y en el putamen correlacionaba con una mayor sintomatología positiva. Nosotros (Salgado-Pineda *et al.*, 2003) observamos también una reducción bilateral del volumen talámico en los sujetos esquizofrénicos tras el primer brote y sin haber estado nunca medicados.

Finalmente, en los familiares de sujetos con esquizofrenia se ha hallado también un menor tamaño del tálamo en comparación con un grupo control (Staal, Hulshoff Pol, Schnack, van der Schot y Kahn, 1998).

Complejo amígdala-hipocampo

Se ha descrito anomalías en estructuras del lóbulo temporal medial como la amígdala, el hipocampo y la circunvolución hipocámpica. La reducción volumétrica en el complejo amígdala-hipocampo parece estar ya presente en los pacientes de primer episodio. También en estas estructuras se ha observado un efecto de lateralización, en concreto una mayor atrofia del hemisferio izquierdo, particularmente en los pacientes varones (Rossi *et al.*, 1994).

Suddath, Christison, Torrey, Casanova y Weinberger (1990), en estudios con gemelos monocigóticos discordantes para la enfermedad mostraron una reducción volumétrica bilateral en el hipocampo del gemelo con esquizofrenia. Finalmente, Velakoulis *et al.* (1999) describen reducción bilateral del volumen del hipocampo tanto en pacientes crónicos como en pacientes de primer episodio. Algunos autores han sugerido que los problemas en el neurodesarrollo posiblemente asociados a complicaciones in útero o en el parto, pueden contribuir a las anomalías estructurales observadas en el hipocampo en estos pacientes.

Morfometría cerebral general: Uso de la *Voxel-Brain Morphometry*

La mayoría de las investigaciones llevadas a cabo con pacientes esquizofrénicos, se han centrado en regiones específicas y se han basado en las actuales hipótesis. En ellas se ha usado la delimitación manual de regiones de interés cerebrales ("regions of interest", ROI), que, inevitablemente, reduce la reproducibilidad debido a las diferencias en el grado de experiencia de los investigadores y a las variaciones intraobservadores. Por el contrario, la *voxel-based morphometry* (VBM) permite el análisis conjunto de todo el cerebro (Wright *et al.*, 1999; Paillère-Martinot *et al.*, 2001; Wilke *et al.*, 2001). La VBM aplica modelos estadísticos para evaluar diferencias cerebrales significativas mediante un análisis vóxel a vóxel en todo el cerebro. Una de sus principales ventajas es que el procesamiento de

los datos es casi completamente independiente del usuario, cosa que evita las variaciones inter e intraobservadores (Ashburner y Friston, 2000). La VBM fue originalmente concebida para detectar disminución del grosor cortical sin considerar los cambios de volumen. Esto se consiguió con la corrección de las diferencias espaciales y volumétricas mediante normalización espacial de las imágenes. La VBM se ha convertido en un valioso instrumento en el campo de la morfometría (Ashburner y Friston, 2001) y es la herramienta más adecuada para la detección de diferencias en la densidad de la sustancia gris de estructuras que forman parte de redes neuronales. De esta técnica han surgido variantes que posibilitan modular las potenciales deformaciones volumétricas introducidas por el proceso de la normalización espacial, optimizando su uso no sólo a la comparación de cambios regionales en la intensidad regional de la señal de resonancia magnética (densidad regional) sino también cotejar posibles cambios en volumen regional de la sustancia estudiada (Good *et al.*, 2001).

En la esquizofrenia la VBM ha sido usada generalmente para investigar globalmente las posibles alteraciones estructurales (Sowell *et al.*, 1999; Wright *et al.*, 1999; Hulshoff *et al.*, 2001; Paillère-Martinot *et al.*, 2001; Wilke *et al.*, 2001), pero también se ha usado para relacionar la morfometría con el estado clínico de los pacientes. Wilke *et al.* (2001) estudiaron la relación entre la gravedad de la enfermedad y la morfología cerebral. Paillère-Martinot *et al.* (2001) estudiaron también la relación entre síntomas clínicos y anomalías anatómicas.

Los estudios con VBM han descrito decrementos en la densidad de sustancia gris en la corteza prefrontal, córtex temporal e insular del hemisferio izquierdo (Wright *et al.*, 1999; Paillère-Martinot *et al.*, 2001; Wilke *et al.*, 2001) hipocampo y circunvolución parahipocámpica izquierda de los pacientes (Paillère-Martinot *et al.*, 2001; Wilke *et al.*, 2001; Hulshoff *et al.*, 2001), circunvolución temporal, amígdala e ínsula del hemisferio derecho (Wright *et al.*, 1999; Hulshoff *et al.*, 2001); tálamo y circunvolución cingulada posterior bilateralmente (Hulshoff *et al.*,

2001). Incremento en la sustancia gris en los ganglios basales y el cerebelo (Wilke *et al.*, 2001). Reducción bilateral de la sustancia blanca en el lóbulo frontal. Respecto al LCR, se ha descrito un incremento en las astas posteriores de los ventrículos laterales (Sowell *et al.*, 1999; Paillère-Martinot *et al.*, 2001)

Wilke *et al.* (2001) encontraron que una menor puntuación en el Global Assessment of Functioning (evaluación del grado de afectación clínica de la enfermedad) se asociaba con un menor volumen de sustancia gris en la circunvolución frontal inferior y en el lóbulo parietal inferior. Paillère-Martinot *et al.* (2001) encontraron una correlación negativa entre la puntuación en la escala de síntomas negativos PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) y el volumen de sustancia gris en regiones adyacentes a ambos lados del cíngulo anterior y de la cápsula interna derecha.

Nosotros (Salgado-Pineda *et al.*, 2003) hallamos, en una muestra de pacientes masculinos esquizofrénicos paranoides no-medicados, una disminución en la densidad regional de sustancia gris cortical del cíngulo anterior, la circunvolución frontal inferior izquierda y el córtex del claustrum derecho. A nivel subcortical, el pulvinar, el hipocampo y región parahipocámpica, así como la cabeza del núcleo caudado izquierdos se vieron también reducidos; del mismo modo el núcleo dorsomedial del tálamo, mostró una disminución bilateral. Encontramos una fuerte correlación entre la densidad regional de sustancia gris del tálamo y las circunvoluciones angular, supramarginal, frontal inferior y postcentral del hemisferio izquierdo con el índice de atención sostenida *d'* del CPT, índice que se ha considerado como un indicador de labilidad para la esquizofrenia.

Los resultados morfológicos fueron en parte replicados en una muestra heterogénea de pacientes esquizofrénicos comparado a sujetos control (Salgado-Pineda *et al.*, 2004) usando la técnica optimizada según el protocolo de Good *et al.* (2001). En este estudio las disminuciones en los pacientes englobaban principalmente el hemisferio izquierdo, comprendiendo el córtex frontal dorsolateral, el parietal inferior y el

temporal inferior y medio. En el sistema paralímbico, el cíngulo anterior derecho y central izquierdo difirieron igualmente respecto al grupo control. Finalmente las regiones subcorticales que se mostraron reducidas en la muestra esquizofrénica fueron los núcleos talámicos y caudado bilateralmente.

Hallazgos de resonancia magnética funcional (RMf) en la esquizofrenia

Áreas primarias

Tareas motoras

Wenz *et al.* (1994) llevaron a cabo una tarea motora con sujetos diestros y hallaron en los pacientes con esquizofrenia una significativamente menor activación cortical de las áreas sensoriomotas, especialmente en el movimiento de la mano no-dominante. Estos investigadores calcularon la activación regional hemisférica y hallaron asimetría en la activación para los movimientos tanto ipsi como contralaterales. Esta asimetría resultó ser opuesta entre pacientes y controles.

Schroeder, Wenz, Schad, Baudendistel y Knopp (1995) estudiaron una tarea de oposición para evaluar uno de los descritos como signos neurológicos "blandos" (*soft signs*) que han sido descritos como altamente prevalentes en la esquizofrenia, particularmente en formas no paranoides. Comprenden p.ej. movimientos coreiformes leves, trastornos de la marcha, reflejos primitivos, automatismos, apraxia, parpadeo frecuente, disminución de los movimientos sacádicos, etc. La activación fue significativamente inferior en todos los pacientes tanto en el área sensoriomotora como en el área motora suplementaria. Estos autores también hallaron el efecto de la asimetría invertida descrito por Wenz *et al.* (1994). Algunos estudios, sin embargo, no han hallado diferencias significativas entre los pacientes con esquizofrenia y los sujetos control en cuanto a activación del córtex sensoriomotor (Buckley *et al.*, 1997).

Estimulación visual simple

Renshaw, Yurgelum-Todd y Cohen (1994) llevaron a cabo un estudio de estimulación visual simple y hallaron una mayor activación del área visual primaria en los pacientes con esquizofrenia que en los sujetos control.

Estimulación auditiva

David *et al.* (1996) y David (1999) hallaron que la activación cerebral en el córtex temporal superior y la circunvolución de Heschl en respuesta a una estimulación auditiva se veía significativamente atenuada durante las alucinaciones auditivas; este efecto no ocurría en períodos sin alucinaciones. Woodruff *et al.* (1997) describieron que las alucinaciones auditivas alteraban la respuesta cortical al habla externa.

Tareas neuropsicológicas

Fluencia verbal

Yurgelum-Todd *et al.* (1996) llevaron a cabo un estudio de RMf durante tareas de fluencia verbal (generación de palabras versus conteo). En este estudio, evaluaron la activación, en sujetos control y pacientes, del córtex prefrontal y de la circunvolución temporal superior izquierdos; así como la conectividad funcional. La activación resultó menor en los pacientes, a pesar de un rendimiento similar en el número de palabras generadas.

Memoria verbal

La alteración de la memoria en la esquizofrenia no constituye un trastorno neuropsicológico excesivamente llamativo. La disociación de memoria que parece estar más afectada en la esquizofrenia es la llamada memoria declarativa (dependiente del buen funcionamiento hipocámpico).

En la evaluación mediante IRMf de la memoria en pacientes esquizofrénicos, se ha utilizado evocación verbal de listas de palabras y la producción de palabras. En ellas se ha obser-

vado que los pacientes con esquizofrenia no presentan el incremento normal de activación frontal que se observa en los sujetos control (Mitchell, Elliot y Woodruff, 2001).

Atención

Los trastornos de la atención parecen ser inherentes a la patología esquizofrénica. No sólo se ha descrito una discapacidad de los pacientes afectados por esta enfermedad en la discriminación entre información relevante e irrelevante (Grace, 2000); sino que además la consistencia del déficit atencional ha llevado a postular este trastorno como un indicador biológico de la enfermedad, concretamente se ha hipotetizado que la capacidad atencional sostenida medida con la familia de test Continuous Performance Test (CPT) podría ser un marcador de labilidad para la esquizofrenia.

Utilizando una versión modificada del test de Stroop, Weiss *et al.* (2003), hallaron un incremento de la activación bilateral en el córtex frontal y el cíngulo anterior de los pacientes esquizofrénicos respecto a los sujetos control. Los autores postulan que esta sobre activación por parte de los sujetos esquizofrénicos, en ausencia de un déficit en la resolución del conflicto Stroop, es debida a una mayor demanda neuronal para una realización equiparable a la de los sujetos sanos.

Volz *et al.* (1999), usaron una versión del CPT y hallaron que los esquizofrénicos, respecto a los controles, mostraban un decremento en la activación en el córtex prefrontal medial y el cíngulo del hemisferio derecho, así como en el tálamo izquierdo. Nosotros (Salgado-Pineda *et al.* 2004), con una versión del Identical Pairs CPT, hallamos un patrón de hipo activación de los pacientes esquizofrénicos respecto a los sujetos control que comprendía diversas regiones especialmente en el hemisferio derecho: córtex dorsolateral y medial frontal, cíngulo anterior y temporal; subcorticalmente se observó una reducción bilateral de la actividad en el tálamo y de la cabeza del caudado derecho. De manera bilateral también se observó una hipoactividad en el córtex parietal inferior.

Evaluación de las alucinaciones verbales mediante RMf

Las alucinaciones auditivas parecen estar mediadas por una red cortical y subcortical que incluye el cíngulo anterior, córtex temporal bilateral, tálamo derecho, colículos inferiores, hipocampo y circunvolución parahipocámpica izquierdos. Globalmente los estudios neurofuncionales postulan que las alucinaciones parecen implicar áreas que normalmente subyacen en la percepción normal del habla, así como áreas auditivas del hemisferio derecho que estarían implicadas en el procesamiento de aspectos prosódicos del lenguaje (David, 1999).

Algunos investigadores han sostenido que las alucinaciones pueden ser concebidas como un fallo en la atribución de la procedencia de la fuente emisora, de modo que el paciente percibiría como externa su propia habla interna. Esta hipótesis está basada en estudios neurofuncionales, en los que los sujetos esquizofrénicos mostraron un patrón de activación durante la autogeneración verbal contrario al observado en los sujetos control. La percepción de habla externa implica activación en el área temporal superior mientras que el habla autogenerada implica una disminución de la activación en el córtex temporal junto a una activación del área de Broca y el cíngulo anterior. Sin embargo, en los sujetos esquizofrénicos con alucinaciones se da una activación del córtex temporal superior ante el habla autogenerada. Se hipotetizó que un fallo en la autorregulación del discurso interno que implicaría una modulación frontal de las áreas temporales podría ocasionar una incorrecta atribución al origen del habla percibida. El hecho de que durante las alucinaciones se observe una activación que implicaría redes corticales y subcorticales, apoya la visión de las alucinaciones como la disfunción de un proceso cognitivo (como podría ser la monitorización de verbalizaciones autogeneradas) más que como resultado de un foco epileptiforme en el córtex auditivo (Woodruff, 1997; Shergill, Bullmore, Simmons, Murray y McGuire, 2000).

Como se ha comentado anteriormente, otro resultado de las exploraciones de las alucinaciones auditivas mediante RMf es una atenuación bilateral de la activación auditiva durante el episodio alucinatorio. Este fenómeno ha sido descrito como indicador de una competencia fisiológica por un sustrato neuronal común, o alternativamente, una competición psicológica por una fuente atencional común (David, 1996).

Estudio de las emociones

Los pacientes esquizofrénicos muestran dificultades no sólo en la expresión y el sentimiento de sus propias emociones, sino también en la percepción de las emociones ajenas. Aunque la mayoría de autores consideran que en la esquizofrenia hay un déficit emocional, no queda claro si esta disfunción es específica o se debe a una disfunción neurocognitiva generalizada (Mandal, Pandey, Prasad, 1998; Morrison, Bellack, Mueser, 1988). Los estudios de neuroimagen funcional mediante resonancia magnética han hallado anomalías en el sistema límbico, particularmente en la amígdala y región periamigdalina. Varios estudios hacen referencia a una hipo activación (Russell *et al.*, 2000; Schneider *et al.*, 1998; Gur *et al.*, 2002) mientras otros muestran una hiperactivación de la amígdala (Kosaka *et al.*, 2002). Se ha descrito incluso un patrón propio de activación de los pacientes esquizofrénicos respecto a los sujetos control; este patrón mostraría una ausencia de activación de las estructuras límbicas junto a una hiperactivación del córtex prefrontal (Johnston, Katsikitis y Carr, 2001; Andreasen, 2002). Los autores de estos estudios han postulado que el déficit de reconocimiento de las expresiones emocionales faciales podría ser debido a una disregularización en la conexión de los sistemas límbico y neocortical.

Hallazgos del tensor de difusión por resonancia magnética en la esquizofrenia

La aplicación de esta técnica en el estudio de la esquizofrenia ha mostrado anomalías en la integridad de la sustancia blanca de estos pacientes (Ardekani, Nierenberg, Hoptman, Javitt y Lim, 2003; Minami *et al.*, 2003), especialmente en el cíngulo anterior (Wang *et al.*, 2004; Sun *et al.*, 2003; Kubicki *et al.*, 2003). Se ha descrito asimismo desconexiones frontoparietales y frontotemporales (Burns *et al.*, 2003; Kubicki *et al.*, 2002) y correlaciones, entre el grado de anomalías de la región parahipocámpica con la actividad alfa anterior (Begre *et al.*, 2003). También de la sustancia blanca frontal del hemisferio izquierdo con la dosis farmacéutica (Minami *et al.*, 2003) y con los síntomas negativos (Wolkin *et al.*, 2003). Finalmente, las anomalías del cíngulo correlacionan con los déficits de atención y la memoria de trabajo (Kubicki *et al.*, 2003).

Otros autores no han hallado alteraciones en la integridad de la sustancia blanca cerebral de los sujetos esquizofrénicos (Foong *et al.*, 2002) ni tampoco en el cerebelo (Wang *et al.*, 2003).

Conclusiones

A pesar de ser una de las enfermedades psiquiátricas más estudiadas, la esquizofrenia sigue siendo un gran enigma en la investigación neurocientífica. Los estudios con las diferentes variantes surgidas de la técnica de la imagen por resonancia magnética, han confirmado las anomalías estructurales y funcionales descritas

en los estudios postmortem y los obtenidos con otras técnicas de neuroimagen funcional más invasivas. Las anomalías estructurales y funcionales en el cerebro de los pacientes esquizofrénicos son bastante heterogéneas de forma similar a la heterogeneidad cognitiva, conductual y emocional de la propia enfermedad.

Se han propuesto varias teorías en explicación de estas anomalías. Por ejemplo, Andreasen *et al.* (1994), han sugerido las anomalías del tálamo y sus conexiones con el córtex y el cerebelo como una importante fuente para explicar los déficits cognitivos presentes en la enfermedad. Buchsbaum (1990) se ha centrado en las anomalías del lóbulo frontal, los ganglios basales y las conexiones del lóbulo temporal en la explicación de la mayoría de déficits observados en los pacientes esquizofrénicos. Weinberger, Berman, Suddath y Torrey (1992) proponen la esquizofrenia como una encefalopatía del neurodesarrollo y proponen un modelo principalmente basado en las desconexiones temporales. Para Feinberg (1982) la enfermedad esquizofrénica podría ser fruto de un neurodesarrollo anómalo debido a un fallo en la poda neuronal. Crow (1998) también postula un fallo en el desarrollo neuronal, pero focalizado en el lóbulo temporal.

Todas estas teorías se han visto reforzadas por la posibilidad de la aplicación de las técnicas de neuroimagen, que permiten el estudio cerebral y sus anomalías in vivo. El hecho de que la resonancia magnética sea sensible a estas anomalías hace deseable su uso como técnica de elección para el estudio de esta y seguramente de otras enfermedades psiquiátricas, dado su carácter no invasivo.

Referencias

- American Psychiatry Association. (1995). *DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Masson.
- Andreasen NC. (2002). Cognition and emotion in schizophrenia: neuroimaging approach. *Encephale*, 28, 14-15.
- Andreasen NC, Arndt S, Swayze V, Cizadlo T, Flaum M, O'Leary D, Ehrhardt JC y Yuh WTC. (1994). Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science*, 266, 294-221.
- Ardekani BA, Nierenberg J, Hoptman MJ, Javitt DC y Lim KO. (2003). MRI study of white matter diffusion anisotropy in schizophrenia. *Neuroreport*, 14, 2025-2029.

- Ashburner J y Friston KJ. (2000). Voxel Based Morphometry-The methods. *Neuroimage*, 11, 805-821.
- Ashburner J y Friston KJ. (2001). Why Voxel-Based Morphometry should be used. *Neuroimage*, 14, 1238-1243.
- Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS y Tune LE. (1990). Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyrus volume in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 147, 1457-1462.
- Begre S, Federspiel A, Kiefer C, Schroth G, Dierks T y Strik WK. (2003). Reduced hippocampal anisotropy related to anteriorization of alpha EEG in schizophrenia. *Neuroreport*, 14, 739-742.
- Breier A, Buchanan RW, Elkashef A, Munson RC, Kirkpatrick B y Gellad F. (1992). Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures. *Archives of General Psychiatry*, 49, 921-926.
- Buckley PF, Friedman L, Wu D, Meltzer HY, Haackey EM, Miller D y Lewin JS. (1997). Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia: initial methodology and evaluation of the motor cortex. *Psychiatry Research*, 74, 13-23.
- Burns J, Job D, Bastin ME, Whalley H, Macgillivray T, Johnstone EC y Lawrie SM. (2003). Structural disconnection in schizophrenia: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *British Journal of Psychiatry*, 182, 439-443.
- Buschbaum MS. (1990). The frontal lobe, basal ganglia, and temporal lobes as sites for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 379-389.
- Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM, Borenstein M, Lerner G, Bogerts B, Wu H, Kinon B y Ashtari M. (1994). Increase in caudate nuclei volume of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1430-1436.
- Crow TJ. (1998). Schizophrenia as a transcallosal misconnection syndrome. *Schizophrenia Research*, 30, 111-114.
- David AS, Woodruff PWR, Howard R, Mellers JDC, Brammer M, Bullmore E, Wright I, Andrew C y Williams SCR. (1996). Auditory hallucinations inhibit exogenous activation of auditory association cortex. *Neuroreport*, 7, 932-936.
- David AS. (1999). Auditory hallucinations: phenomenology, neuropsychology and neuroimage update. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 99, 95-104.
- Desgrez, A., Bittoun, J. y Idy-Peretti, I. (1991). *Cuadernos de IRM. 1. Bases físicas de la IRM*. Barcelona: Masson.
- DeLisi LE, Hoff AL, Neale C y Kushner M. (1994). Asymmetries in the superior temporal lobe in male and female first-episode schizophrenic patients: measures of the planum temporale and superior temporal gyrus by MRI. *Schizophrenia Research*, 12, 19-28.
- Feinberg I. (1982). Schizophrenia: Caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence?. *Journal of Psychiatric Research*, 17, 319-334.
- Flaum M, Swayze II VW, O'Leary DS, Yuh WTC, Ehrhardt JC, Arndt SV y Andreasen NC. (1995). Effects of diagnosis, laterality, and gender on brain morphology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 152, 704-714.
- Foong J, Symms MR, Barker GJ, Maier M, Miller DH y Ron MA. (2002). Investigating regional white matter in schizophrenia using diffusion tensor imaging. *Neuroreport*, 13, 333-336.
- Frederikse M, Lu A, Aylward E, Barta P, Sharma T y Pearlson G. (2000). Sex differences in inferior parietal lobule volume in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 422-427.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ y Frackowiak RS. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 14, 21-36.
- Grace AA. (2000). Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 31, 330-341.
- Gur RE, Maany V, Mozley PD, Swanson C, Bilker W y Gur RC. (1998). Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1711-1717.
- Gur RE, McGrath C, Chan RM, Schroeder L, Turner T, Turetsky BI, Kohler C, Alsop D, Maldjian J, Ragland JD y Gur RC. (2002). An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1992-1999.
- Harrison PJ. (1999). The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122, 593-624.
- Hirayasu Y, McCarley RW, Salisbury DF, Tanaka S, Kwon JS, Frumin M, Sneyderman D, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA y Shenton ME. (2000). Planum temporale and Heschl gyrus volume reduction in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry*, 57, 692-699.
- Hokama H, Shenton ME, Nestor PG, Kikinis R, Levitt JJ, Metcalf D, Wible CG, O'Donnell BF, Jolesz FA y McCarley RW. (1995). Caudate, putamen and globus pallidus volume in schizophrenia: a quantitative MRI study. *Psychiatry Research*, 61, 209-229.
- Holinger DP, Shenton ME, Wible CG, Donnino R, Kikinis R, Jolesz FA y McCarley RW. (1999). Superior temporal gyrus volume abnormalities and thought disorder in left-handed schizophrenic men. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1730-1735.
- Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RCW, van Haren NEM, Koning H, Collins L, Evans AC y Khan RS. (2001). Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58, 1118-1125.
- Jeste DV, McAdams LA, Palmer BW, Braff D, Jernigan TL, Paulsen JS, Stout JC, Symonds LL, Bailey A y Heaton RK. (1998). Relationship of neuropsychological and MRI measures to age of onset of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 98, 156-164.
- Johnston PJ, Katsikitis M y Carr VJ. (2001). A generalised deficit can account for problems in facial emotion recognition in schizophrenia. *Biological Psychology*, 58, 203-227.

- Kosaka H, Omori M, Murata T, Iidaka T, Yamada H, Okada T, Takahashi T, Sadato N, Itoh H, Yonekura Y y Wada Y. (2002). Differential amygdala response during facial recognition in patients with schizophrenia: an fMRI study. *Schizophrenia Research*, 57, 87-95.
- Kubicki M, Westin CF, Maier SE, Frumin M, Nestor PG, Salisbury DF, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW y Shenton ME. (2002). Uncinate fasciculus findings in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *American Journal of Psychiatry*, 159, 813-820.
- Kubicki M, Westin CF, Nestor PG, Wible CG, Frumin M, Maier SE, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW y Shenton ME. (2003). Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Biological Psychiatry*, 54, 1171-1180.
- Kwon JS, McCarley RW, Hirayasu Y, Anderson JE, Fischer IA, Kikinis R, Jolesz FA y Shenton ME. (1999). Left planum temporale volume reduction in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56, 142-148.
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP y Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, Cheng HM, Brady TJ, Rosen BR. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 89, 5675-5679.
- Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N y Chabriat H. (2001). Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13, 534-546.
- Lenz T, Bilder RM y Cornblatt B. (2001). The timing of neurodevelopmental abnormality in schizophrenia: an integrative review of the neuroimaging literature. *CNS Spectrums*, 6, 233-255.
- Mandal MK, Pandey R y Prasad AB. (1998). Facial expressions of emotions and schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 399-412.
- McCarley RW, Wible CG, M. Frumin M, Y. Hirayasu Y, J.J. Levitt JJ, I.A. Fischer IA y Shenton ME. (1999). MRI anatomy of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 45, 1099-1119.
- Meisenzahl EM, Frodl T, Zetsche T, Leisinger G, Heiss D, Maag K, Hegerl U, Hahn K y Möller HJ. (2000). Adhesion interthalamica in male patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 823-825.
- Minami T, Nobuhara K, Okugawa G, Takase K, Yoshida T, Sawada S, Ha-Kawa S, Ikeda K y Kinoshita T. (2003). Diffusion tensor magnetic resonance imaging of disruption of regional white matter in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 47, 141-145.
- Mitchell RLC, Elliot R y Woodruff PWR. (2001). fMRI and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends in Neurocognitive Sciences*, 5, 71-81.
- Morrison RL, Bellack AS y Mueser KT. (1988). Deficits in facial-affect recognition and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 14, 67-83.
- Niznikiewicz M, Donnino R, McCarley R, Nestor PG, Iosifescu DV, O'Donnell B, Levitt J y Shenton M. (2000). Abnormal gyrus asymmetry in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 428-437.
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H y Ugurbil K. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 89, 5951-5955.
- Paillère-Martinot ML, Caclin A, Artiges E, Poline JB, Joliot M, Mallet L, Recasens C, Attar-Lévy D y Martinot JL. (2001). Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 50, 19-26.
- Pearlson GD, Pretty RG, Ross CA y Tien AY. (1996). Schizophrenia: a disease of heteromodal association cortex?. *Neuropsychopharmacologia*, 14, 1-17.
- Portas CM, Goldstein JM, Shenton ME, Hokama HH, Wible CG, Fischer I, Kikinis R, Donnino R, Jolesz FA y McCarley RW. (1998). Volumetric evaluation of the thalamus in schizophrenic male patients using magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry*, 43, 649-659.
- Renshaw PF, Yurgelum-Todd DA y Cohen BM. (1994). Greater hemodynamic response to photic stimulation in schizophrenic patients: an Echo Planar MRI study. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1493-1495.
- Rossi A, Serio A, Stratta P, Petrucci C, Schiavza G, Mancini F y Casacchia M. (1994). Planum temporale asymmetry and thought disorder in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 12, 1-7.
- Russell TA, Rubia K, Bullmore ET, Soni W, Suckling J, Brammer MJ, Simmons A, Williams SC y Sharma T. (2000). Exploring the social brain in schizophrenia: left prefrontal underactivation during mental state attribution. *American Journal of Psychiatry*, 157, 2040-2042.
- Salgado-Pineda P, Baeza I, Pérez-Gómez M, Vendrell P, Junqué C, Bargalló N y Bernardo M. (2003). Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Neuroimage*, 19, 365-375.
- Salgado-Pineda P, Junqué C, Vendrell P, Baeza I, Bargalló N, Falcón C y Bernardo M. (2004). Decreased cerebral activation during CPT performance. Structural and functional deficits in schizophrenic patients. *Neuroimage*, 21, 840-847.
- Schneider F, Weiss U, Kessler C, Salloum JB, Posse S, Grodd W y Muller-Gartner HW. (1998). Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. *Schizophrenia Research*, 34, 133-142.
- Schroeder J, Wenz F, Schad LR, Baudendistel K y Knopp MV. (1995). Sensorimotor cortex and supplementary motor area changes in schizophrenia: a study with functional magnetic resonance imaging. *British Journal of Psychiatry*, 167, 197-201.
- Shenton M, Dickey CC, Frumin M y McCarley RW. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49, 1-52.

- Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak MA, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metzger D, Coleman M y McCarley RW. (1992). Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *The New England Journal of Medicine*, 327, 604-612.
- Shergill SS, Bullmore E, Simmons A, Murray R y McGuire P. (2000). Functional anatomy of auditory verbal imagery in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1691-1693.
- Snyder PJ, Bogerts B, Wu H, Bilder RM, Deoras KS y Lieberman JA. (1998). Absence of the adhesio interthalamica as a marker of early developmental neuropathology in schizophrenia: an MRI and postmortem histologic study. *Journal of Neuroimaging*, 8, 159-163.
- Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, Batth R, Jernigan TL y Toga AW. (1999). Localizing age-related changes in brain structure between childhood and adolescence using statistical parametric mapping. *Neuroimage*, 9, 587-597.
- Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack H, van der Schot AC y Kahn RS. (1998). Partial volume decrease of the thalamus in relatives of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1784-1786.
- Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, Casanova MF y Weinberger DR. (1990). Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 322, 789-794.
- Sun Z, Wang F, Cui L, Breeze J, Du X, Wang X, Cong Z, Zhang H, Li B, Hong N y Zhang D. (2003). Abnormal anterior cingulum in patients with schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport*, 14, 1833-1836.
- Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM y Radda GK. (1982). Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood and high field. *Biochimica et Biophysica Acta*, 714, 265-270.
- Van Horn JD y McManus IC. (1992). Ventricular enlargement in schizophrenia. A meta-analysis of studies of the ventricle:brain ratio (VBR). *British Journal of Psychiatry*, 160, 687-697.
- Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD, Dudgeon P, Brewer W, Cook M, Desmond P, Bridle N, Tierney P, Murrie V, Singh B y Copolov D. (1999). Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high resolution magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 56, 133-140.
- Volz HP, Gaser C, Häger F, Rzanny R, Pönisch J, Mentzel HJ, Kaiser WA y Sauer H. (1999). Decreased frontal activation in schizophrenia during stimulation with the Continuous Performance Test: A functional magnetic resonance imaging study. *European Psychiatry*, 14, 17-24.
- Wang F, Sun Z, Du X, Wang X, Cong Z, Zhang H, Zhang D y Hong N. (2003). A diffusion tensor imaging study of middle and superior cerebellar peduncle in male patients with schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 348, 135-138.
- Wang F, Sun Z, Cui L, Du X, Wang X, Zhang H, Cong Z, Hong N y Zhang D. (2004). Anterior cingulum abnormalities in male patients with schizophrenia determined through diffusion tensor imaging. *American Journal of Psychiatry*, 161, 573-575.
- Weinberger DR, Berman KF, Suddath R y Torrey EF. (1992). Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *American Journal of Psychiatry*, 149, 890-897.
- Weiss EM, Golaszewski S, Mottaghy FM, Hofer A, Hausmann A, Kemmler G, Kremser C, Brinkhoff C, Feller SR y Wolfgang Fleischhacker W. (2003). Brain activation patterns during a selective attention test: a functional MRI study in healthy volunteers and patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 123, 1-15.
- Wenz F, Schad LR, Knopp MV, Baudendistel KT, Flomer F, Schroeder J y van Kaick G. (1994). Functional magnetic resonance imaging at 1.5 T: activation pattern in schizophrenic patients receiving neuroleptic medication. *Magnetic Resonance Imaging*, 12, 975-982.
- Wible CG, Shenton ME, Hokama H, Kikinis R, Jolesz FA, Metcalf D y McCarley RW. (1995). Prefrontal cortex and schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 52, 279-288.
- Wilke M, Kaufmann C, Grabner A, Pütz B, Wetter TC y Auer DP. (2001). Gray Matter-changes and correlates of disease severity in schizophrenia: a Statistical Parametric Mapping Study. *Neuroimage*, 13, 814-824.
- Wolkin A, Choi SJ, Szilagyi S, Sanfilippo M, Rotrosen JP y Lim KO. (2003). Inferior frontal white matter anisotropy and negative symptoms of schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *American Journal of Psychiatry*, 160, 572-574.
- Woodruff WR, Wright IC, Bullmore ET, Brummer M, Howard RJ, Williams SCR, Shapleske J, Rossell S, David A, McGuire PK y Murray RM. (1997). Auditory Hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1676-1682.
- Wright IC, Ellison ZR, Sharma T, Friston KJ, Murray RM y McGuire PK. (1999). Mapping of grey matter changes in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 35, 1-14.
- Yurgelun-Todd DA, Wateraux C, Cohen BM, Gruber S, Camper E y Renshaw PF. (1996). Functional Magnetic Resonance Imaging of schizophrenic patients and comparison subjects during word production. *American Journal of Psychiatry*, 153, 200-205.

(Artículo recibido: 19-7-2004, aceptado: 17-9-2004)