

IMAGEN CEREBRAL EN ESQUIZOFRENIA

Por JUAN CARLOS RIVAS

RESUMEN

La necesidad de comprender la etiología, fisiopatología y el curso clínico de la esquizofrenia ha generado una explosión en el desarrollo de nuevas formas de investigación en los últimos años. La accesibilidad a técnicas de Imagen Cerebral ha contribuido a este desarrollo. Según el tipo de información que proveen, estas técnicas se pueden clasificar en tres grupos: estructurales, neuroquímicas y funcionales. La aplicación de estas técnicas en el estudio de la esquizofrenia será revisada en la siguiente presentación. Los hallazgos obtenidos usando CT Scan y Resonancia Magnética, han aportado importantes conocimientos en relación a los cambios cerebrales en pacientes esquizofrénicos, en especial la ausencia de asimetría en áreas como el plano temporal, mostrando que los cambios en la estructura no están limitados al lóbulo frontal o al temporal, sino que comprometen diferentes áreas del cerebro. SPECT y PET, como técnicas de imagen funcional han confirmado conceptos de hipofrontalidad, cambios en el metabolismo de la glucosa y la respuesta de los receptores antes y después de la medicación antipsicótica. En años recientes, la Resonancia Magnética Funcional (fMRI) y la Resonancia Espectroscópica (MRS) han permitido confirmar déficits en la estructura química cerebral en esquizofrenia.

SUMMARY

The need to understand the etiology, physiopathology and the clinical course of schizophrenia has generated an explosion in the development of new ways to make research in the last years, the accessibility of brain imaging technics has contributed to this development. According to the kind of information they provide these technics could be classified in three groups: structural, neurochemistry and functional. The application of these technics in the study of schizophrenia will be rewieved. The findings using CT Scan and Magnetic Resonance, have contributed to important knowledges related to the brain changes in patients with schizophrenia, specially the absence of asymmetry in temporal areas showing that the structural changes are not limited to the frontal or temporal lobes,

* Hospital San Isidro, Universidad del Valle Cali-Colombia, Research Fellow, División de Neuropsiquiatría, Universidad de Illinois en Chicago.

but also affect different areas of the brain. SPECT & PET, as functional imaging technics have confirmed the concepts of hipofrontality, the changes in the glucose metabolism and the effect of the receptors before and after the antipsychotic medication. In current years, the Functional Magnetic Resonance (fMRI) and the Spectroscopic Resonance (MRS) have confirmed the deficits in the chemical structure of the brain in schizophrenia.

PALABRAS-CLAVE: Imagen cerebral, esquizofrenia, SPECT, PET, MRS.

KEY WORDS : Brain imagine, schizophrenia, SPECT, PET, MRS.

I. INTRODUCCION

Lentamente, la idea de una alteración en el desarrollo y evolución del cerebro, modulado genéticamente, con sus consiguientes correlatos neuroquímicos y estructurales, está adquiriendo cada vez más aceptación. El uso de neuroimagen se está convirtiendo en un poderoso método para estudiar la etiología, fisiopatología y el curso clínico de desórdenes psiquiátricos tan complejos como la esquizofrenia.

Hay tres áreas de interés en el estudio de la función cerebral del paciente esquizofrénico (LIDDLE y cols, 1992). Primero, la localización del daño estructural que predispone al individuo a la enfermedad. Los mejores métodos son la Escanografía Cerebral (CT) y la Resonancia Magnética Nuclear (MRI). Segundo, para relacionar la alteración de las redes neurales y los hallazgos clínicos, los métodos de elección son los que proporcionan imágenes funcionales de la actividad neuronal regional, tales como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), la Tomografía por Emisión de un Foton Unico (SPECT) y la Resonancia Magnética Funcional (fMRI). Finalmente, si lo que se busca es un entendimiento de la naturaleza del proceso patológico a un nivel bioquímico, existen métodos que son capaces de medir actividad de los receptores (PET y SPECT) o de los elementos estructurales tales como los fosfolípidos de la membrana celular (Resonancia Magnética Espectroscópica-MRS).

I. IMAGEN ESTRUCTURAL

a. Tamaño de los Ventriculos

Los estudios iniciales, realizados con neumoencefalografía, ya comenzaban a mostrar diferencias anatómicas en el cerebro de los esquizofrénicos en comparación de la población normal. HUBER (1964) estudió 212 pacientes esquizofrénicos menores de 50 años no institucionalizados. De ellos el 81.6% mostraron, en la neumoencefalografía, evidencia de atrofia cerebral, especialmente aumento del tamaño del tercer ventrículo.

A mediados de los años 70, el advenimiento de la CT permitió progresos importantes en la búsqueda de anomalías cerebrales asociadas con esquizofrenia. El estudio realizado por JOHNSTONE y cols (1976) con 18 pacientes severamente impedidos y viviendo en una institución de cuidado a largo término, confirmó los hallazgos de HUBER del aumento del tamaño ventricular.

Estudios posteriores, incluyendo pacientes con déficits menos severos, han revelado las mismas alteraciones, a pesar de algunos resultados contradictorios. LEWIS (1990) evaluó una serie de estudios prospectivos en los que se había comparado los CT de pacientes esquizofrénicos con los de sujetos normales. Encontró que 12 de 21 estudios habían reportado, en los pacientes, un aumento significativo en el tamaño de los ventrículos laterales; 7 de

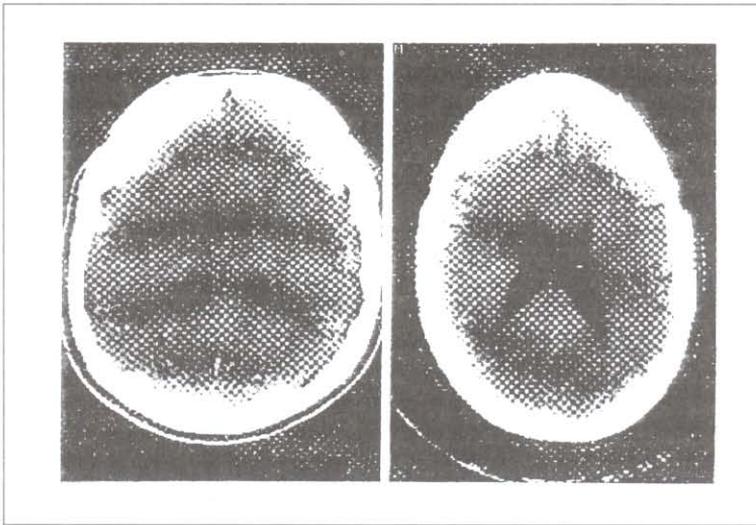
los 9 estudios que habían medido el espesor del tercer ventrículo, mostraron aumento significativo de éste y 4 de los 8 que examinaron los surcos cerebrales encontraron aumento significativo en el tamaño de los mismos.

Raz y Raz (1990) realizaron un meta-análisis de los estudios con CT y MRI.

normales, pero la magnitud del efecto es relativamente pequeña y por eso no es sorprendente que algunos estudios hayan fallado en demostrar un efecto significativo.

EYLER y cols. (1997) usó CT para evaluar 16 pares de gemelos discordantes para esquizofrenia, encontrando que la relación ventrículos laterales y líquido

FIGURA 1



Comparación de CT de un paciente esquizofrénico (der.) y un sujeto normal. Nótese el aumento ventricular del paciente (Tomada de *Neuropsychiatric Disorders*, con permiso del Editor).

Ellos definieron el tamaño del efecto como la razón de la diferencia entre el volumen ventricular promedio en pacientes y controles, dividida por el agrupamiento de la desviación estándar usada en cada estudio. Encontraron que el tamaño del efecto presentaba una distribución normal con un valor promedio de aproximadamente 0.6 desviaciones estándar. Así, hay una evidencia convincente de que el volumen ventricular promedio en pacientes es mayor que el de sujetos

cefalorraquídeo en las cisuras/tejido cerebral era mayor en el 75% de los afectados. La alteración era más notoria en el lado izquierdo que en el derecho (Fig. 1).

Los estudios hechos con MRI han confirmado los hallazgos encontrados con CT y han permitido, por primera vez, análisis volumétricos in vivo de estructuras relativamente pequeñas, tales como el hipocampo y el cuerpo calloso (SUDDATH y cols, 1990; ZIPURSKY y cols, 1992). WEIN-

BERGER y cols. (1992) estudiaron 15 gemelos monocigóticos discordantes para esquizofrenia, en el cual el gemelo con esquizofrenia podía ser identificado por inspección visual de los espacios subaracnoideos en 12 de 15 parejas. Medidas cuantitativas, usando un sistema computarizado para el análisis de imágenes, indicaron que los ventrículos laterales eran más grandes en el lado izquierdo en 14 pacientes y en el lado derecho en 13 de los 15 gemelos discordantes.

Es estudio con MRI del tercer ventrículo da información importante acerca de estructuras adyacentes tales como el hipotálamo, los tálamos y núcleos y tractos límbicos de la línea media.

El estudio de los gemelos discordantes mostró aumento del tamaño del tercer ventrículo en 13 de los 15 gemelos discordantes.

El aumento del tamaño de los ventrículos laterales ha sido asociado con aumento de la frecuencia de presentación de síntomas negativos, menor frecuencia de presentación de síntomas positivos, déficits cognitivos, pobre ajuste social premórbido y peor pronóstico. Además hay evidencia de que pueden predecir aspectos relacionados con la actividad dopaminérgica cerebral tales como poca respuesta al tratamiento con antipsicóticos, aumento de la frecuencia de presentación de efectos adversos extrapiramidales de los antipsicóticos y disminución de los niveles de Ácido Homo Vanílico y Dopamina Beta Hidroxilasa en Líquido Cefalorraquídeo (JOHNSTONE y cols, 1976; GOLDEN y cols. 1980; BREIER y cols, 1993). Aunque los estudios no son concluyentes, la evidencia de una alteración en el volumen cerebral y su correlación con cambios clínicos y bioquímicos es bastante reveladora.

Debe tenerse en cuenta que el aumento del tamaño ventricular no es una alteración específica de la esquizofrenia, ya que puede verse en otras patologías.

No debe por lo tanto considerárselo como un criterio diagnóstico.

b. Reducción en el Volumen Cerebral

La expansión de los surcos y cisuras cerebrales pueden ser indicativos de pérdida de volumen tisular cerebral. Numerosas investigaciones se han enfrentado al problema y los resultados han sido variados. La mayoría de ellas, como la de SUDDATH y cols. (1989) y la de ZIPURSKY y cols. (1992) indican un defecto en el volumen de sustancia gris, aunque algunos estudios también encontraron defectos en sustancia blanca (BREIER y cols. 1992)

El otro punto a determinar es la localización anatómica de los defectos estructurales. SUDDATH y cols. (1990) reportaron anomalías estructurales en el lóbulo temporal tanto en estructuras mediales, por ejemplo la formación hipocampal, como en las laterales, giro temporal superior. La anomalía está presente en ambos hemisferios aunque es más prominente en el lado izquierdo. Es interesante observar que estos hallazgos se relacionan de alguna manera con los estudios patológicos, que muestran alteraciones morfológicas en las mismas regiones cerebrales (HIRSCH y cols, 1995; CROW, 1990). Aunque el hallazgo de este tipo de anomalías en los otros lóbulos ha sido menos consistente, el balance de la evidencia indica que hay defectos diseminados en todo el tejido cerebral.

BREIER y cols (1992) estudiaron 44 pacientes y los compararon con 29 controles sanos, encontrando disminución en el volumen de la corteza prefrontal y en el complejo amígdala-hipocampo. Esto está en coincidencia con varios estudios que muestran alteraciones en la función de la corteza frontal en pacientes esquizofrénicos, sugiriendo una alteración en las conexiones prefrontales con otras áreas cerebrales.

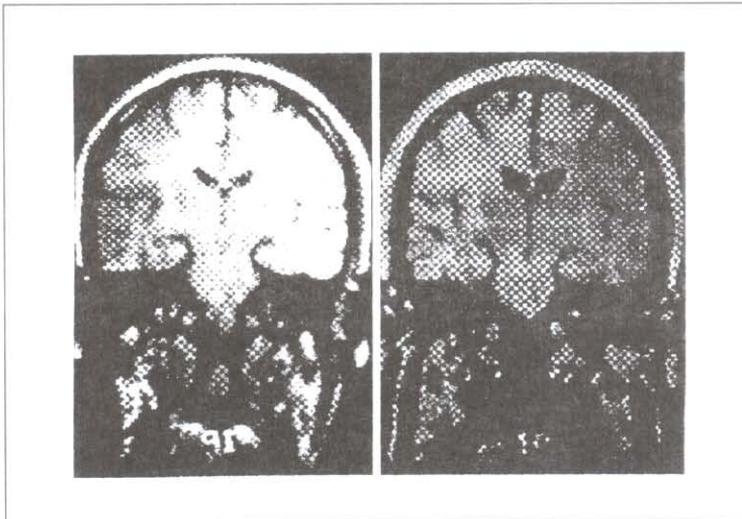
LAWRIE y ABUKMEIL (1997) publicaron una revisión de la bibliografía sobre el tema de las anomalías anatómicas, visualizadas con MRI, en el cerebro de los pacientes esquizofrénicos. Identificaron 40 estudios relevantes encontrando reportes consistentes en cuanto a la reducción del volumen de todo el cerebro, lóbulos temporales y el complejo amígdala/hipocampo. Además aumento del tamaño de los ventrículos laterales y, con estudios de segmentación, reducción en el volumen de la sustancia gris. Concluyen que hay evidencia de cambios estructurales en el cerebro de pacientes esquizofrénicos y sugieren que deben formularse nuevas hipótesis que expliquen la relación entre estos cambios anatómicos y la evidencia clínica de la enfermedad.

GUR y cols. (1998) usando MRI realizaron el seguimiento, durante un

promedio de 30 meses, de 40 pacientes esquizofrénicos (20 de ellos en su primer episodio psicótico y los restantes 20 crónicos) y los compararon con 17 controles sanos. Además de la reducción esperada en el volumen cerebral en los lóbulos frontal y temporal, un hallazgo interesante fue el de que los cambios estructurales del lóbulo frontal continuaron en algunos pacientes durante el seguimiento sin que consideren que esto contradiga la hipótesis de alteraciones en el neurodesarrollo en estos pacientes.

No se ha encontrado relación entre estos hallazgos y la edad o la duración de la enfermedad. Esto es consistente con los hallazgos de que el aumento de tamaño ventricular no es progresivo (NASRALLAH y cols, 1986; ILLOWSHY y cols, 1988; VITA y cols, 1988) (Fig. 2).

FIGURA 2



MRI a través de los cuerpos de los ventrículos laterales en un par de gemelos monocigóticos discordantes para esquizofrenia. Hay un aumento en el espacio subaracnoideo del afectado(der) en comparación con el normal (Tomada de *Neuropsychiatric Disorders* con permiso del Editor).

c. Variaciones en los Patrones de Asimetría Anatómica

Estudios neuropatológicos, al igual que los realizados con CT y MRI, han mostrado que en la mayor parte de las personas normales, el lóbulo frontal derecho es más grande que el izquierdo, el lóbulo occipital izquierdo más grande que el derecho, el temporal derecho más grande que el izquierdo y que las cisuras de Silvio son asimétricas (GALABURDA, 1978; LEMAY y KIDO 1978; CHUI y DAMASIO, 1989). Esta asimetría es de reciente aparición en la transición del mono al hombre y parece haber originado la posibilidad del desarrollo del lenguaje (CORBALLIS, 1991).

La idea de una alteración en la asimetría cerebral en esquizofrenia surge de la evidencia de alteraciones en el lenguaje y de preferencia de uso de la mano izquierda en estos pacientes y de estudios patológicos que muestran asimetría en el giro parahipocampal y en los cuernos laterales de los ventrículos laterales (BROWN y cols, 1986; CROW, 1990, 1993, 1995). Los hallazgos a este respecto son contradictorios. Por ejemplo, FALKAI y cols. (1992) reportaron pérdida de la asimetría perisilviana y ROSSI y cols. (1990) la encontraron en el plano temporal; pero BARTLEY y cols. (1993) y KULYNYCH y cols. (1995) no pudieron replicar los hallazgos.

DELSI y cols. (1997) revisaron la literatura existente sobre pérdida de la asimetría cerebral en pacientes y al mismo tiempo realizaron un estudio que incluyó 87 pacientes con un primer episodio de esquizofrenia, 52 controles sanos y 14 pares de mellizos esquizofrénicos. Buscaban la relación entre los cambios encontrados en el MRI y su asociación con alteraciones en el lenguaje. Encontraron una pérdida significativa de la asimetría en el planum temporal (superficie posterior y superior del giro temporal superior) y occipital en los pacientes sin

que hubiera una correlación con las alteraciones del lenguaje. En los mellizos encontraron pérdida de la asimetría en la cisura de Silvio, postulando que las alteraciones se originan en etapas tempranas del desarrollo. Aclaran, sin embargo, que la correlación funcional de estos hallazgos aún no es clara.

BARTA y cols. (1997) estudiaron el planum temporal en 28 pacientes y compararon los hallazgos volumétricos (MRI) con los de 32 sujetos normales. La idea era corroborar los hallazgos descritos de pérdida de la asimetría cerebral en esta área, dando de nuevo importancia a su relación con el lenguaje). Los pacientes presentaban superficies significativamente mayores en el lado derecho que en el izquierdo. La severidad de los trastornos del pensamiento se correlacionaron con el menor volumen de sustancia gris en el planum temporal de los pacientes. Concluyen que las anomalías presentes en la enfermedad podrían representar el resultado de procesos relacionados: defectos en la migración neuronal fetal en el periodo fetal y/o defectos en la diferenciación neuronal, seguidos por anomalías en el proceso de ramificación durante la adolescencia. Estos hallazgos no fueron replicados por JACOBSEN y cols. (1997 b) en un estudio que involucró adolescentes con inicio temprano de la enfermedad (12 años de edad).

FUKUZAKO y cols. (1997) usando una nueva técnica de MRI volumétrico que les permite diferenciar los volúmenes de la formación hipocampal (lóbulo temporal medial) de la amígdala, estudiaron 28 hombres esquizofrénicos crónicos y los compararon con 28 sujetos sanos. Se encontró una disminución en el volumen del hipocampo en pacientes comparados con los controles y una asociación entre la reducción del volumen y la desorganización. Además se confirmó el hallazgo de la

relación entre el índice de asimetría y el inicio temprano de los síntomas.

ZAIDEL y cols. (1997) realizaron el estudio patológico del hipocampo de 22 esquizofrénicos y 18 sujetos sanos. Investigaron si la densidad neuronal difería el hipocampo de los pacientes comparada con la de los controles. Encontraron un aumento de la densidad neuronal en el hipocampo derecho y alteración en el patrón de densidad inter e intra neuronal en los pacientes mas no en los controles. Además sus hallazgos implican una pérdida de la asimetría normal en esta región. Los autores resaltan el hecho de que la densidad neuronal es alta al nacer y va disminuyendo con el proceso de maduración. Los hallazgos, anotan, podrían sugerir una alteración cerebral en etapas tempranas del neurodesarrollo.

Dado que el patrón de asimetría en estructuras tales como el planum temporal son obvias entre las semanas 29 y 31 de la gestación, los hallazgos descritos son sugestivos de una disrupción del proceso normal del neurodesarrollo en etapas fetales en los pacientes esquizofrénicos. En la medida en que las técnicas volumétricas se han ido perfeccionando se han podido visualizar con mayor claridad las alteraciones morfológicas en estructuras cerebrales profundas. Queda aún terreno por explorar, siendo algunos de los tópicos la relación entre los hallazgos imagenológicos y los patológicos y, especialmente, la correlación entre las alteraciones anatómicas y las manifestaciones sintomáticas de la enfermedad.

d. Cambios en el cerebelo

Recientemente se le ha dado de nuevo importancia a los cambios encontrados en el cerebelo de pacientes esquizofrénicos debido al reconocimiento de las conexiones de este órgano con estructuras del sistema límbico y a reportes aislados de psicosis en pacientes con patología cere-

belar (KEDDIE y cols, 1969); HAMILTON y cols, 1983; BURKE y cols, 1994; LIZUKA y cols, 1984; KOIDE y cols, 1994; NAGAFUCHI y cols, 1994).

WEINBERGER y cols. (1987) mostraron por primera vez, en un estudio usando CT, anormalidades cerebelosas en esquizofrénicos.

KATSETOS y cols. (1997) realizaron una revisión sobre el rol del cerebelo en la esquizofrenia. Encontraron varios estudios que muestran la correlación entre los hallazgos imagenológicos y los patológicos. Concluyen que aunque tradicionalmente la enfermedad ha sido conceptualizada en términos de desórdenes en estructuras cortico-mesolímbicas, la evidencia indica que hay también un compromiso de los sistemas relacionados con estructuras límbicas y el cerebelo.

JACOBSEN y cols. (1997a) realizaron MRI a 24 pacientes con enfermedad de inicio temprano (menos de 12 años de edad) midiendo las estructuras cerebelosas, y los compararon con 52 controles sanos del mismo grupo etareo. Encontraron una reducción significativa en los volúmenes del vermix y del lóbulo postero-inferior. Estos hallazgos se correlacionan con la reducción en los volúmenes del cerebelo encontrados en los pacientes adultos, sugiriendo que existe una alteración en estadios tempranos del neuro-desarrollo.

Al igual que la dilatación ventricular, éstos no son hallazgos exclusivos de la esquizofrenia pudiendo encontrarse en patologías como abuso de alcohol, desorden autístico, demencias y trastornos afectivos. Además debido a la especial susceptibilidad del cerebelo a las noxas externas, se considera que estos cambios pueden estar asociados al uso de antipsicóticos. Sin embargo, es cada vez más claro que la función del cerebelo va más allá que el simple control del equilibrio y el mantenimiento del tono muscular y que es necesario explorar en profundidad los cambios en este órgano y su relación con la esquizofrenia.

Como conclusión de esta sección queremos anotar que la relación entre los hallazgos imagenológicos y los patológicos ha sido explorada tratando de determinar si los hallazgos de los primeros corresponden a las alteraciones patológicas y la importancia que éstos pueden tener en el momento de hacer el diagnóstico.

BOGERTS (1993) revisó algunos de los 50 estudios neuropatológicos publicados en los últimos 20 años. Aunque la mayor parte de ellos fueron realizados en series pequeñas de pacientes, es evidente que hay alteraciones citoarquitectónicas sin evidencia de gliosis en estructuras límbicas, así como también como una pérdida de la asimetría cerebral normal en gran parte de los pacientes. Esto, según el autor, podría indicar que el proceso subyacente tiene su origen en etapas tempranas del neurodesarrollo. Las anormalidades sutiles en estructuras límbicas podrían estar relacionadas con las características de los síntomas observadas en la enfermedad (GESCHWIND y cols, 1968; GALABURDA y cols, 1985, 1987).

La evidencia examinada hasta ahora apunta hacia que las alteraciones morfológicas están presentes en un número significativo de pacientes esquizofrénicos y que las teorías que postulan las alteraciones tempranas en el neurodesarrollo han ido ganando cada vez más fuerza. Los cambios patomorfológicos en el cerebro de los pacientes esquizofrénicos son sutiles y no son comparables en magnitud a la pérdida de tejido cerebral vista en otros desórdenes degenerativos del sistema nervioso central. Además estos cambios no son vistos en todos los pacientes esquizofrénicos.

Al contrario de los desórdenes degenerativos, en los esquizofrénicos los cambios estructurales no son progresivos y probablemente fueron adquiridos en las etapas iniciales del desarrollo (WEINBERGER, 1997b; BOGERTS, 1997; CROW, 1980;

BENES y cols, 1991; BOGERTS y FALKAI, 1991; JONES y MURRAY, 1991; ROBERTS y cols, 1993) lo cual, como se verá más adelante, se podría correlacionar con las teorías actuales acerca de la génesis de la enfermedad.

2. IMAGEN FUNCIONAL

Mientras el estudio anatómico del cerebro da una imagen estática y por lo tanto sólo anatómica, los estudios funcionales dan una imagen dinámica del funcionamiento cerebral. La unión de los hallazgos clínicos y la función cerebral en esquizofrenia ha sido guiada por hipótesis que relacionan el comportamiento con áreas cerebrales específicas. Revisaremos a continuación algunos estudios realizados con SPECT, PET Y fMRI. Se debe tener en cuenta el hecho de que los estudios funcionales aún pertenecen al terreno de la investigación y que, por lo tanto, no son de uso rutinario en la evaluación clínica de pacientes esquizofrénicos. La interpretación debe hacerse en conjunto con las evidencias clínicas y de imagen y de acuerdo a cada caso individual.

a. SPECT

Las comparaciones entre el flujo sanguíneo cerebral (FSC) de pacientes esquizofrénicos y el de sujetos normales ha permitido visualizar diferencias que pueden ayudar a diferenciar entre éstos y aun entre subtipos de la enfermedad. Aunque el método tiene algunas limitaciones en cuanto a su resolución, es relativamente fácil de llevar a cabo y económico.

EBMEIER y cols. (1993) estudiaron 20 esquizofrénicos con síntomas psicóticos activos y los comparó con 20 sujetos normales. Encontraron una mayor capta-

ción del marcador en el área frontal, especialmente en la corteza prefrontal superior. La anormalidad era menos marcada en pacientes con mayores alteraciones en el área psicomotora. Además hubo una asociación entre alteración en la captación del medio y síntomas como la desorganización del comportamiento y la distorsión de la realidad. Estos hallazgos podrían estar relacionados con una reducción marcada en el volumen cerebral.

MOLINA y cols. (1997) realizaron un estudio con 39 pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento, mientras recibían antipsicóticos clásicos y luego de 6 meses de tratamiento con Clozapina. La perfusión cerebral estaba disminuida en las regiones talámica y gangliobasal izquierda, en comparación con sujetos normales, en los que no respondían al tratamiento convencional y mejoraban al ser tratados con Clozapina. Así, los autores sugieren que el SPECT podría ser usado como un predictor de la respuesta a la Clozapina.

SABRI y cols. (1997) compraron 24 pacientes en un primer brote psicótico antes y después del inicio del tratamiento. Buscaron la correlación entre la perfusión cerebral, las características de los síntomas, el subtipo de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Los síntomas positivos se relacionaron con hiperperfusión en las regiones bifrontal y bitemporal, mientras la presencia de síntomas negativos, luego del tratamiento, se acompañaba de hiperperfusión en las regiones bifrontal, cingulada, temporal izquierda y talámica izquierda.

RUSSELL y cols. (1997) examinaron la perfusión de los lóbulos temporales usando HMPAO SPECT en 22 esquizofrénicos y la compararon con la observada en 22 controles sanos. Encontraron que el índice de asimetría, una medida de las diferencias de perfusión entre dos áreas homólogas comparadas, era menor, es decir anormal,

en los pacientes. Esto significa que los pacientes presentaban hiperperfusión en el lóbulo temporal izquierdo implicando una disfunción en la actividad cortical de esa región o una hiperactividad relativa al lado derecho.

CATAFU y cols. (1994) estudiaron el FSC en 10 esquizofrénicos no medicados realizando SPECT antes y durante la realización de una tarea de activación prefrontal (Wisconsin Card Sorting Test) encontrando que en condiciones basales los pacientes tenían un FSC en la región prefrontal izquierda que era mayor que el de los controles. Durante las tareas de activación cortical los pacientes diferían de los controles en que no mostraban hiperperfusión en las mismas áreas. Concluyen que en la esquizofrenia debe haber una disfunción fisiológica en regiones prefrontales presente desde etapas tempranas y que no se explican por la medicación recibida.

PARELLADA y cols. (1994) midieron el FSC en 6 esquizofrénicos no medicados durante tareas de activación y lo compararon con el de 6 controles normales. La tarea utilizada fue el Wisconsin Card Sorting Test, la cual evalúa las funciones del lóbulo frontal y consiste en comparar las cartas de respuesta (128) con 4 cartas que hacen las veces de estímulos. El propósito era evaluar la hipótesis de la hipofrontalidad en pacientes esquizofrénicos.

Los resultados mostraron que había un mayor FSC en las regiones prefrontales de los pacientes en condiciones basales, pero no mostraban aumentos en el FSC durante las tareas de activación. Esta hiperfrontalidad en condiciones basales se ha visto asociada a la presencia de síntomas positivos de la enfermedad y es, junto con la falta de incremento en el FSC durante la activación, indicativos de una disfunción fisiológica en la corteza prefrontal.

b. PET:

El PET ha contribuido de una manera significativa para el entendimiento de la fisiopatología de condiciones psiquiátricas y neurológicas. Los estudios iniciales se dirigieron a la evaluación de la captación de la glucosa en una variedad de patologías. Mas recientemente, ha sido posible realizar mediciones de receptores cerebrales específicos en diversos sistemas bioquímicos.

Los estudios del metabolismo y el flujo sanguíneo cerebral (FSC) se pueden dividir entre aquellos que miden parámetros fisiológicos en condiciones de reposo y aquellos que lo hacen introduciendo elementos de estimulación cognitiva o de activación farmacológica.

Los estudios iniciales se dirigieron a la medición del FSC y la glucosa en estado de reposo. El principio teórico básico para este tipo de estudios es que la actividad neuronal y el flujo sanguíneo cerebral regional están relacionados y por lo tanto, las medidas del FSC son un reflejo indirecto de la actividad metabólica cerebral.

Las alteraciones metabólicas de los lóbulos frontales en esquizofrenia han sido evidentes desde los primeros estudios, en los cuales se reportó que el patrón normal de activación, con un aumento del FSC en regiones anteriores en relación con las posteriores, estaba alterado.

El estudio de la relación de estas alteraciones con los hallazgos clínicos muestra que la actividad metabólica frontal disminuida se asocia con mayor duración de la enfermedad y con la preponderancia de síntomas negativos (VOLKOW y cols, 1987). LIDDLE y cols. (1994) encontraron que los pacientes con alteraciones de la atención (medida a través del Stroop test) tienen alteraciones del FSC en la corteza cingulada anterior.

ANDREASEN y cols. (1996) realizaron un estudio con MRI y PET con activación con el fin de establecer la relación existente

entre la corteza prefrontal y el cerebelo en la esquizofrenia. Para ello compararon 14 pacientes con 13 controles sanos encontrando que durante la activación cerebral los pacientes mostraban una disminución en el flujo sanguíneo en las regiones fronto-talámica-cerebelar confirmando la teoría de la existencia de un déficit fundamental en esta red neural.

El estudio de pacientes durante tareas de activación ha mostrado hallazgos interesantes.

WEINBERGER y cols. (1986, 1988) no encontraron anomalías en el FSC basal en pacientes esquizofrénicos, pero éstas fueron evidentes en la región prefrontal dorsolateral luego de la activación con el Wisconsin Card Sorting Test (una tarea que demanda flexibilidad en la solución de problemas), sugiriendo así una alteración a nivel frontal. Al replicar el estudio en la cohorte de gemelos monocigóticos discordantes, se encontró que todos los afectados presentaban la anomalía mientras los discordantes no. Se ha buscado además la relación existente entre las anomalías de áreas específicas del cerebro y los diferentes síntomas. La disfunción en estructuras temporolímbicas se ha asociado con la presencia de alucinaciones auditivas, desórdenes del pensamiento y del lenguaje.

LIDDLE y cols. (1994) encontraron que un FSC anormal en el giro parahipocampal se asociaba con la presencia de síntomas positivos. ANDERSON y cols. (1991) describen una perfusión temporal asimétrica, menor al lado izquierdo, en esquizofrénicos con alucinaciones auditivas. DELISI y cols. (1985) demostraron una mayor actividad metabólica en la región temporal anterior al lado izquierdo, en comparación con el derecho, y lo relacionan con la severidad de los síntomas.

Los cambios funcionales en los ganglios basales han sido estudiados con PET.

Pacientes no medicados mostraron un aumento relativo del flujo sanguíneo en el *globus palidus* izquierdo, mientras otro estudio mostró un aumento de la tasa metabólica en los núcleos de la base luego del inicio del tratamiento farmacológico (EARLY y cols. 1987). La naturaleza exacta de las alteraciones en los núcleos de la base no está completamente entendida en esquizofrenia, en particular la relación entre éstas y los déficits en la corteza frontal.

RUBIN y cols. (1991) mostraron que los pacientes esquizofrénicos fallan en la activación tanto de la corteza frontal dorsolateral como en la inhibición de la actividad del núcleo caudado cuando son sometidos al Wisconsin Card Sorting Test. Así, los pacientes continúan mostrando un aumento el flujo sanguíneo en el caudado durante la realización de la prueba, lo cual es opuesto a lo encontrado en sujetos normales, en quienes se espera una relación recíproca en la que la disminución del flujo sanguíneo en los ganglios basales se asocia con un incremento de la perfusión del lóbulo frontal.

SPENCE y cols. (1998) evaluaron 13 pacientes esquizofrénicos con PET durante una tarea de activación que involucraba la activación de la corteza frontal dorsolateral y comparó estos hallazgos con los de 6 controles sanos. Los pacientes descompensados exhibían una hipoactividad en el circuito evaluado, que mejoraba a la par que lo hacían los síntomas. Los autores concluyen que la hipofrontalidad en este grupo de pacientes es un fenómeno dinámico y quizá relacionado con la sintomatología.

SHIHABUDDIN y cols. (1998) usaron MRI y PET para estudiar 18 pacientes esquizofrénicos y 24 sujetos normales. Compararon el metabolismo durante la realización de una tarea que implicaba aprendizaje verbal, encontrando que el

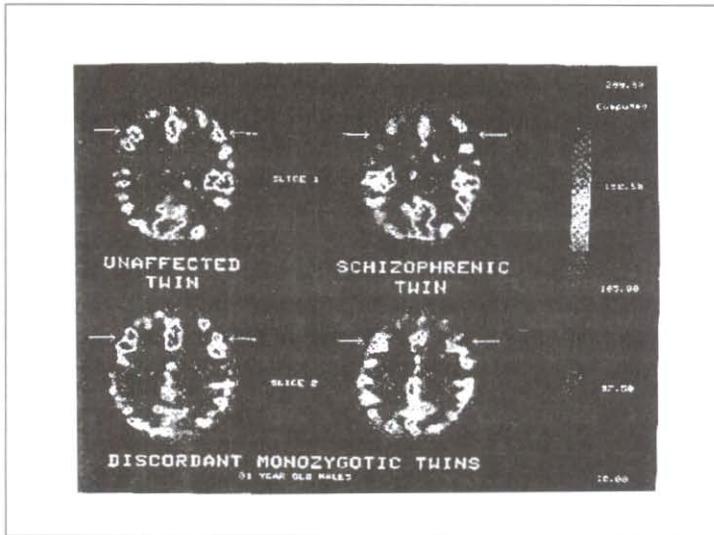
estriatum presentaba menor actividad metabólica en los pacientes en comparación con los controles y que se podían diferenciar los pacientes medicados de los que no recibían tratamiento por la menor tasa metabólica en el putamen de estos últimos. Concluyen que la alteración en el estriatum explicaría en parte los déficits de memoria encontrados en algunos esquizofrénicos (Fig. 3).

Los estudios farmacológicos se han ido refinando cada vez más, y la tendencia actual es tomar pacientes con un primer brote psicótico y no medicados, tratando de establecer las áreas modificadas por los fármacos y extrapolar así hacia las posibles áreas afectadas por la enfermedad. Estos estudios tienen la ventaja de evitar los posibles efectos deletéreos de las medicaciones sobre el cerebro.

BARLETT y cols. (1991) midieron el metabolismo global y regional de glucosa en 25 pacientes, quienes recibían un placebo o Haloperidol. Realizaron PET en la semana 5 y en la 10 de tratamiento, encontrando una disminución del metabolismo en el estriatum en pacientes que recibían placebo y quienes presentaban mejoría clínica de la sintomatología. Aquellos que respondían al Haloperidol tenían un aumento del metabolismo en el estriatum al contrario de los no respondedores, quienes además mostraban una marcada hipofrontalidad con el tratamiento.

El paso siguiente fue comparar 12 pacientes luego de 4 o 6 semanas de tratamiento con Clozapina o Tiotixeno. Las drogas presentaron un perfil de respuesta en la PET diferente: la Clozapina aumentaba el metabolismo en los ganglios basales, mientras el Tiotixeno lo disminuía. Los cambios en ambos casos fueron más marcados en el lado derecho que en el izquierdo. Es obvio que se necesitan más estudios para lograr entender en toda su dimensión los cambios encontrados.

FIGURA 3



15 Oxígeno-PET de un par de gemelos monocigóticos discordantes para esquizofrenia, durante la realización de una tarea con activación prefrontal. El afectado muestra hipofrontalidad en comparación con el normal. (Tomada de *Neuropsychiatric Disorders* con permiso del Editor).

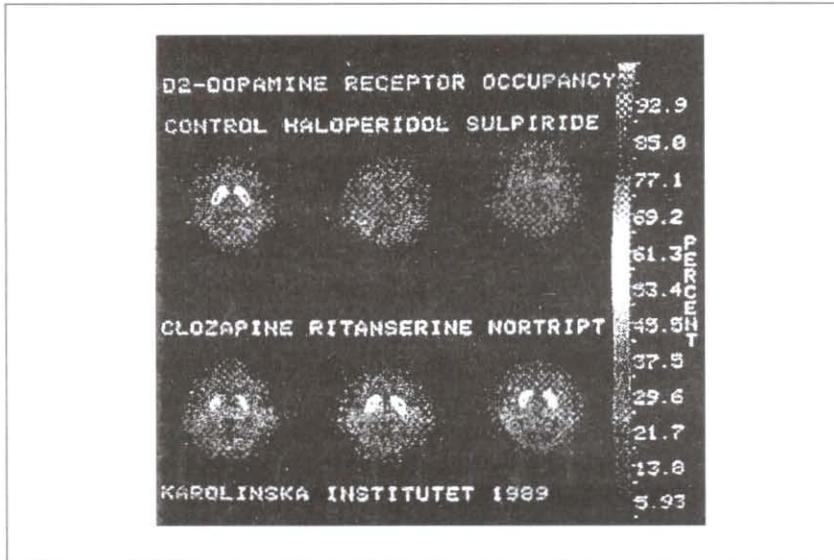
Los resultados de los estudios funcionales muestran cambios en el flujo sanguíneo cerebral y en la utilización de la glucosa en los pacientes esquizofrénicos. Es interesante notar que los hallazgos se pueden correlacionar con los de los estudios patológicos y estructurales y que hechos como la pérdida de la asimetría no son sólo anatómicos sino también funcionales. Aunque hay aun mucho terreno por explorar en este área, es indudablemente que los estudios que implican la comparación entre mediciones basales y en condiciones de estrés pueden ayudar a dilucidar algunos de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y la dinámica del proceso de la actividad de la enfermedad (Fig. 4).

c. fMRI

Como método de imagen no invasivo y con una alta resolución, el fMRI se perfila como uno de los medios más eficaces para el estudio del metabolismo cerebral, tanto en condiciones basales como durante la activación. Las desviaciones bien definidas del patrón normal pueden proveer información acerca de los mecanismos subyacentes a los desórdenes del desarrollo, metabólicos y degenerativos. Además puede servir como un método para monitorizar los efectos de las diferentes terapias para esos desórdenes.

WENZ Y COLS. (1994) estudiaron 10 pacientes esquizofrénicos crónicos y los compararon con 10 controles sanos,

FIGURA 4



PET luego de la administración de una dosis del trazador ^{11}C -raclopride. La del extremo superior izquierdo corresponde a un sujeto normal. Las otras a esquizofrénicos tratados con las drogas indicadas. Los tratados con antipsicóticos muestran reducción en la acumulación del marcador en los ganglios basales, mientras los otros fármacos no los afectan. (Tomada de *Neuropsychiatric Disorders* con permiso del Editor)

encontrando una disminución global y asimétrica en la activación de la corteza motora de los pacientes en comparación con los controles.

BUCKLEY y cols. (1997) estudió 9 pacientes y 9 controles sanos durante la activación de la corteza motora (utilizando una tarea que consistía en hacer oposición del pulgar).

Los hallazgos no diferenciaron los enfermos de los sanos. Como técnica en desarrollo es necesario esperar a que se determinen los patrones de estandarización para sujetos normales y así medir las variaciones que patologías como la esquizofrenia ocasionan.

3. IMAGEN NEUROQUIMICA

a. SPECT Y PET

El desarrollo de radioligandos para estudios con PET Y SPECT en esquizofrenia se enfocó inicialmente hacia el estudio del receptor D2 debido a su importancia clínica.

Tomando 12 esquizofrénicos, MARTINOT y cols. (1991) midieron dichos receptores, usando ^{76}Br -bromospiperona, en el striatum y encontró cantidades similares tanto en pacientes como en controles. Un estudio subsecuente tomando 19 pacientes no tratados y 14

controles mostró los mismos hallazgos. En ninguno de los dos estudios se encontró una relación entre los síntomas o los subtipos de la enfermedad y las mediciones.

Se ha intentado asimismo encontrar si existe una relación entre el nivel de receptores y la respuesta clínica, y aun con la aparición de efectos adversos. FARDE y cols. (1990, 1992) usaron un antagonista específico del receptor D1 (11C-SCH23390) en 4 pacientes y condujeron dos estudios con PET. Observaron la presencia de acatisia cuando el porcentaje de ocupación de los receptores en los ganglios basales era superior al 45 %.

Asimismo, al usar un bloqueador específico de los receptores D2 (Raclopride) en 29 controles y 13 pacientes, encontró acatisia en los dos grupos cuando había una máxima unión al receptor en los ganglios basales. WOLKIN y cols. (1989) no hallaron diferencias entre esquizofrénicos respondedores y los no respondedores en el grado de ocupación del receptor D2 por los neurolépticos.

KUFFERLE y cols. (1996) usando SPECT, estudió 11 esquizofrénicos y 6 con otras patologías psiquiátricas y midió la ocupación de receptores Dopamina-2 en ellos usando Haloperidol y Risperidona como fármacos. Finalmente los comparó con 8 controles sanos. Hubo una diferencia significativa en la razón ganglios basales/corteza frontal para captación del trazador yodobenzamida marcada con I123 (IBMZ) entre los pacientes y los controles normales. Además encontraron una menor razón y una mayor ocupación de receptores D-2 en los pacientes recibiendo Haloperidol en comparación con los que recibían Risperidona. Además la diferencia se conservaba al comparar dosis de esta última (mayor ocupación con 8 mg que con 3 mg). Esto podría, en parte, explicar las diferencias en la frecuencia de presentación de síntomas extrapiramidales.

VALLABHAJOSULA y cols. (1997) trataron de determinar la dosis efectiva de Haloperidol que produce una ocupación completa de los receptores D2. Realizaron SPECT con IBZM en 3 pacientes y 3 controles normales, encontrando que la ocupación es proporcional a la dosis.

BALL y cols. (1998) usaron el bloqueador específico para los receptores GABA A lomazenil, y realizaron SPECT en 15 esquizofrénicos y 10 sujetos normales además de una evaluación neuropsicológica completa. Encontraron una relación entre la disminución en la unión al receptor y un funcionamiento cognitivo pobre en las pruebas neuropsicológicas en los pacientes mas no en los controles.

De los estudios neuroquímicos se desprende la idea de la importancia que ha ido adquiriendo el conocimiento de la acción de otros receptores, además del dopaminérgico, en la fisiopatología de la esquizofrenia. Es indudable que la hipótesis del balance entre grupos de diferentes neurotransmisores y sus receptores como causante de los síntomas es más adecuada y completa que aquella que involucraba única y exclusivamente a la dopamina.

b. MRS

La espectroscopia es un método que permite la medición de la distribución regional de moléculas que contienen átomos con un momentum magnético.

Las medidas usando el ³¹P como marcador, han mostrado una disminución en los niveles de Fosfatos Monoesteres (FME) y un aumento de los Fosfatos Diesteres (FDE) en la corteza prefrontal dorsolateral de individuos esquizofrénicos con un primer brote psicótico antes de recibir medicación. Los niveles de PDE sólo se encuentran alterados en pacientes con la manifestación aguda de la enfermedad mas no en los enfermos crónicos. Existen reportes de que estas alteraciones se pueden

encontrar en esquizofrénicos aun antes de la primera manifestación de la enfermedad. Los estudios de otras áreas corticales no han mostrado alteraciones en los niveles de fosfatos (PETTIGREW y cols, 1991).

El uso de la espectroscopia con átomos de H1 (MRS con Protones) ha permitido la medición de los niveles de otros marcadores de la función neuronal. Los estudios midiendo N Acetil Aspartato (NAA) en el lóbulo temporal de pacientes esquizofrénicos han sido contradictorios (YURGELUN-TODD y cols, 1996; RENSHAW y cols, 1995; NASRALLAH y cols, 1992; MAIER y cols, 1995; BUCKLEY; STANLEY y cols, 1996).

NASRALLAH y cols. (1992) reportaron disminuciones de NAA en el complejo amígdala hipocampo derecho, mientras BUCKLEY y cols. (1994) encontraron la alteración en el lóbulo temporal izquierdo. BERTOLINO y cols. (1996) estudiaron 10 pacientes esquizofrénicos hospitalizados midiendo la relación NAA/Cr, NAA/Cho y Cho/Cr en varias regiones cerebrales. Los pacientes mostraban una disminución significativa en la relación NAA/Cr y NAA/Cho en la región hipocampal y en la corteza prefrontal dorsolateral. Estos resultados son consistentes con los hallazgos de alteraciones en los sistemas prefrontal-temporolímbico observados en los estudios clínicos.

RENSHAW y cols. (1995) estudiaron 13 pacientes en el primer episodio psicótico y los comparó con 15 sujetos normales y midieron metabolitos en el lóbulo temporal. Encontraron la señal para NAA en el lóbulo temporal anterior presentaba una disminución bilateral del 15% en comparación con sujetos normales.

DEICKEN y cols. (1998) trataron de corroborar con MRS los hallazgos neuropatológicos que indican que en la esquizofrenia hay una pérdida neuronal en

el hipocampo. Para ello compararon los valores de distintos metabolitos en ambos hipocampos de 30 pacientes esquizofrénicos crónicos con los de 18 sujetos controles. Hallaron niveles significativamente menores de NAA en los pacientes sin que esto se asociara con la duración de la enfermedad ni con el uso de medicamentos. Estos niveles y la ausencia de un pico para Cho estarían en contra de un recambio acelerado en los fosfolípidos de la membrana el cual se esperaría si la pérdida neuronal fuera causada por atrofia o necrosis.

LIM y cols. (1998) midieron NAA en 10 pacientes esquizofrénicos y 9 controles sanos. Encontraron una reducción en el volumen cortical sin alteración en los niveles del metabolito, mientras que el volumen de la sustancia blanca era normal y su nivel de NAA se hallaba disminuido. Concluyen que hay una lateración tanto en el componente neuronal como en el glial, lo cual estaría en contra de un proceso degenerativo. La reducción de NAA en la sustancia blanca podría corresponder a alteraciones en las conexiones axonales (Fig. 5).

Los cambios cerebrales en esquizofrénicos podrían estar presentes aun en etapas muy tempranas de la enfermedad. Brooks y cols. (1998) estudiaron 16 niños con desórdenes esquizofreniformes y los compararon con 12 niños normales. La relación NAA/Cr fue menor en los niños afectados que en los controles sin que la medicación pareciera influir dichos cambios. Concluyen que los cambios metabólicos asociados con la esquizofrenia en los adultos son observados aun en niños y que esto estaría a favor de la teoría de que la esquizofrenia es una alteración del neurodesarrollo.

La alteración en los niveles de NAA pueden reflejar que el proceso de la enfermedad no corresponde a una degeneración neuronal. Además, la observación

FIGURA 5a

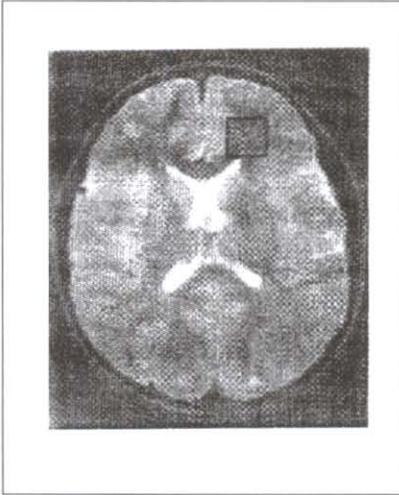


FIGURA 5b

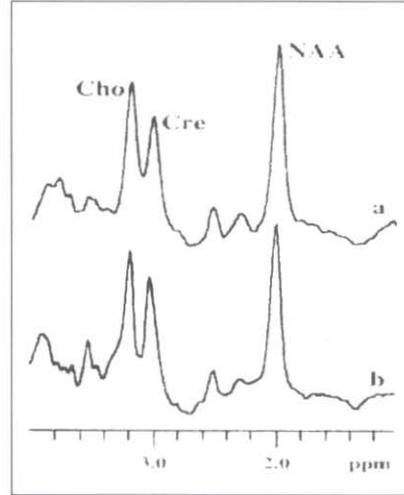


Imagen de T2 en MRI de un paciente esquizofrénico. El cubo en la región frontal izquierda representa el voxel elegido para el estudio metabólico. 5b. MRS de una persona normal (a) y de un paciente esquizofrénico. (b). Note el incremento en NAA, Cre y Cho. (Tomado de Brooks, con permiso del autor)

de la falta de cambios en los niveles de Cho, podrían corroborar este hallazgo, ya que ésta es una señal que corresponde a anabolitos y catabolitos de las membranas fosfolipídicas, es decir, que no hay una gliosis activa.

De nuevo, estos resultados deben ser tomados con cautela, ya que los cambios observados pueden ser encontrados en sujetos normales y son además propios del proceso de envejecimiento.

CONCLUSIONES

Desde los estudios iniciales de JOHNSTONE y cols. (1976) y CROW (1980), que mostraron anomalías cerebrales usando CT y MRI, la tecnología en Imagen Cerebral se ha ido perfeccionando a tal punto que ahora los métodos nos permiten

una visualización funcional de los diversos circuitos cerebrales.

Partiendo de los hallazgos anatómopatológicos y uniendo éstos con los clínicos e imagenológicos hay suficiente evidencia para pensar que estamos ante un problema del neurodesarrollo. Las alteraciones en el neurodesarrollo pueden provenir de diversas fuentes: genéticas, exposición a toxinas o a virus, desnutrición y aun traumas en el momento del nacimiento.

ANDREASEN y cols. (1997), basados en estudios clínicos, plantean la posibilidad de alteraciones en el neurodesarrollo de estructuras de la línea media, con lo cual se verían comprometidas áreas como el cerebelo, el tallo cerebral, los ganglios basales, la corteza cingulada y las conexiones corticales.

Las anomalías funcionales parecen ser el reflejo de un desbalance entre diversas regiones cerebrales, lo cual es consistente con la hipótesis que plantea que la anomalía esencial en la esquizofrenia está en la conectividad funcional de las redes neurales responsables de supervisar las funciones mentales que tienen que ver con la iniciación, la selección y la monitoría de la actividad mental espontánea (LIDDLE, 1993).

Entre las diferentes teorías que tratan de integrar los datos obtenidos de los estudios de neuroimagen con la evidencia clínica y la anatomopatológica, encontramos las contribuciones de ANDREASEN y de GOLDMAN-RAKIC.

La primera tiene que ver con el cerebelo y su relación con las funciones mentales superiores. Se ha acuñado el término *dismetría cognitiva* (ANDREASEN y cols, 1996) para denominar la alteración en los circuitos neurales que tienen que ver con la coordinación y la priorización de la información que llega al cerebro. Dicho circuito conectaría la corteza prefrontal y el cerebelo con mediación del tallo cerebral y el tálamo. La alteración del circuito podría dar origen a los síntomas en la esquizofrenia. ANDREASEN anota que los esquizofrénicos realizan tareas que requieren el uso de la memoria de una manera adecuada, pero el circuito frontotálamico-cerebelar no es activado. Ellos realizan las tareas de recuerdo más lentamente que las personas normales, lo que indica que hay una dificultad en el inicio del recuerdo o al tratar de completar el mismo. Anteriormente esto se conocía como pérdida de las asociaciones, ahora se le llama *dismetría cognitiva*.

La segunda se origina en los trabajos de GOLDMAN-RAKIC (1994) acerca de la memoria de trabajo (MT) en los esquizofrénicos. Este término es aplicado por los psicólogos cognitivos al tipo de memoria que es activa y relevante sólo

para períodos cortos de tiempo, usualmente en la escala de segundos (p.ej. mantener en mente un número telefónico nuevo mientras se marca).

Las otras variedades de memoria se consideran asociativas ya que la información es adquirida por la contigüidad repetida entre el estímulo y la respuesta. MT, así, es el proceso que nos permite la utilización apropiada del conocimiento adquirido y nos confiere la habilidad de guiar el comportamiento por representaciones del mundo externo más que por el estímulo inmediato y, por lo tanto, basa el comportamiento en ideas y pensamientos. Hay considerable evidencia que asocia MT con la corteza prefrontal.

Los estudios realizados por GOLDMAN-RAKIC, usando pruebas neuropsicológicas, han permitido visualizar las alteraciones en el proceso de MT en pacientes esquizofrénicos y con ello, las alteraciones a nivel de corteza prefrontal. Como ella misma concluye, aún no podemos señalar con precisión un sitio anatómico de lesión, pero la alteración de la habilidad cognitiva debe involucrar directa o indirectamente las vías cortico-corticales o las cortico-subcorticales que son las que establecen los modelos internos de realidad y las ajustan a las demandas de la vida diaria. Esta red de procesamiento de información podría ser el sistema con mayor influencia de la hiperactividad dopaminérgica observada en los esquizofrénicos y es mejorada con el uso de los neurolepticos.

WEINBERGER (1997a) plantea que, aunque se posee una serie de evidencias que favorecen las teorías de los defectos en el neurodesarrollo como causantes de la patología, los datos neuroanatómicos, derivados principalmente de los estudios de neuroimagen, son tentadores pero aun no concluyentes.

Dichos estudios han mostrado anomalías morfológicas al momento del diagnóstico, tales como aumento de los

espacios que contienen líquido cefalorraquídeo y reducción en el volumen cortical, las cuales se correlacionan con el funcionamiento premórbido. Las anomalías en la citoarquitectura encontradas en los estudios post mortem son, en el momento, el soporte más fuerte para la teoría del neurodesarrollo. Los hallazgos más interesantes se refieren al desplazamiento de neuronas hacia otras capas en la corteza entorrinal, sugiriendo una falla en la migración de éstas durante el segundo o tercer trimestre de la gestación.

El estudio imagenológico de neurotransmisores y receptores ha permitido la expansión del conocimiento acerca del sustrato biológico de las diversas manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Las investigaciones realizadas en los últimos diez años han aclarado el rol de la dopamina (DA) en la esquizofrenia y su relación con otros grupos de neurotransmisores. Aunque el pensamiento inicial de la esquizofrenia como una enfermedad relacionada sólo con DA ha sido reformulado, es innegable la importancia de este neurotransmisor y sus receptores en la patogenia de la enfermedad.

El aumento de la actividad dopaminérgica estriatal no ha sido demostrada directamente en la esquizofrenia. Los estudios postmortem y los de unión de receptores in vivo presentan alguna evidencia, no consistente, de que la función dopaminérgica estriatal está aumentada mientras otros sólo le asignan un rol modulador a la DA.

Las evidencias de investigación sugieren que los síntomas negativos y algunos de los déficits cognitivos de la esquizofrenia, pueden estar relacionados con una disminución de la función de la corteza prefrontal, la cual podría estar asociada con disminución de la actividad dopaminérgica mesocortical. La presencia de los síntomas de déficit (negativos) en la

enfermedad parecen estar relacionados con una disminución de la actividad dopaminérgica a nivel cortical.

Así, no es sorprendente que estos síntomas sean resistentes a la acción de los fármacos que actúan sobre DA.

Sería, entonces, reduccionista una teoría que implicara solamente a la DA en la patogenia de la enfermedad. De hecho, el encontrar una ocupación sólo parcial de los receptores para DA en pacientes que responden a los psicofármacos tanto típicos como atípicos, habla de la posibilidad de que haya otros sistemas involucrados.

Muchos autores han sugerido que las anomalías podrían surgir de la interacción entre la serotonina (5HT) y la DA más que de las anomalías en uno solo de estos sistemas. De hecho es difícil discutir acerca del rol de la DA sin que se tengan que involucrar a 5HT y al glutamato. Hay una interacción tanto anatómica como funcional entre ellos, con 5HT ejerciendo una acción inhibitoria sobre DA. El bloqueo de los receptores 5HT disminuye los efectos adversos extrapiramidales inducidos por antagonistas de DA.

De todas las drogas que producen síntomas esquizofreniformes, solamente la fenciclidina y las anfetaminas producen síntomas indistinguibles de la enfermedad. Se postula que los cambios netos de actividad de DA y glutamato se asocian con la presencia de síntomas positivos y negativos en la esquizofrenia respectivamente.

El estriatum es posiblemente el sitio de interacción entre las neuronas dopaminérgicas y las glutamatoérgicas. Algunas investigaciones bioquímicas han sugerido que el glutamato aumenta la liberación de la DA.

Como conclusión queremos resaltar la importancia que el avance en las técnicas de imagen cerebral ha tenido para un mejor conocimiento de la fisiopatología de la

enfermedad. Comparando las teorías acerca de la enfermedad, se nota un conocimiento más profundo acerca de los mecanismos involucrados.

Las teorías han variado de acuerdo al momento histórico de la psiquiatría. Así, cuando el pensamiento predominante ha sido el de corte psicoanalítico, se ha dado gran preponderancia a los aspectos dinámicos que podrían llevar al individuo a desarrollar la enfermedad. Luego con el auge de las explicaciones teniendo como base lo sucedido al interior de las familias de origen de los pacientes se ha postulado entonces la influencia que la madre tendría en la génesis y el desarrollo de la enfermedad. Con el advenimiento de una era biologista las teorías han ido aproximándose cada día más a los aspectos moleculares de la enfermedad.

Los estudios epidemiológicos dieron la voz de alerta al respecto de que una teoría única es inadecuada para explicar la génesis de la enfermedad. Los progresos en las técnicas de laboratorio y, especialmente, en las imagenológicas han permitido una aproximación más adecuada al origen biológico de la enfermedad y han permitido confirmar que la esquizofrenia es una enfermedad del cerebro.

Los cambios anatómicos, de flujo sanguíneo cerebral, funcionales y metabólicos son cada día más clara y precisamente relacionados con los diversos síntomas de la enfermedad y han permitido aun evaluar los diversos tratamientos biológicos, pudiendo además predecir la respuesta a los mismos en grupos de pacientes. Es cada vez más claro que la esquizofrenia no es una enfermedad degenerativa, sino que su origen se encuentra en los procesos tempranos, aun fetales, del neurodesarrollo y que la carga genética, junto con diversos factores ambientales pesan al momento de manifestarse.

La gran utilidad que han prestado los hallazgos imagenológicos van mas allá de la simple tipificación anatómica y funcional del cerebro de los pacientes esquizofrénicos. Han ayudado además a integrar los aspectos clínicos de la enfermedad y han permitido evaluar, bajo condiciones experimentales, el comportamiento de los pacientes. Además, ponen de presente la necesidad de una teoría más completa acerca de la génesis de la enfermedad. La tendencia actual es a buscar explicaciones que permitan integrar los hallazgos anatómicos con los aspectos psicodinámicos, familiares, laborales y sociales implicados en el origen y evolución clínica de la enfermedad.

Hay que resaltar que, partiendo de la evidencia de que la enfermedad es cerebral, es innegable la importancia que otros factores tienen para que la esquizofrenia se manifieste. Aún no es clara la manera cómo los factores no biológicos influyen las características clínicas del cuadro ni cuanto de los cambios biológicos observados son causa o consecuencia de la enfermedad.

La mayor parte de los métodos descritos no son usados en la práctica clínica diaria y se han reservado para investigaciones. Una de las razones para esto es que aún no hay una estandarización de los hallazgos imagenológicos que permita diferenciar los hallazgos normales de los patológicos, así, su uso indiscriminado podría llevar a confusiones indeseables. Sigue, y seguirá primando, el método clínico de diagnóstico con una gran importancia para la historia clínica y el establecimiento de una relación terapéutica con el paciente y la familia. En caso de ser necesario su uso, los métodos imagenológicos deben ser correlacionados de una manera estrecha con los hallazgos clínicos y la interpretación de los primeros debe hacerse sobre la base de cada caso individual.

RÉSUMÉ

La nécessité de mieux comprendre l'étiologie et course clinique de l'esquizofrenie et l'accès à des techniques des images du cerveau a fait développer des formes d'investigation nouvelles. Nous trouvons des techniques structureles, neurochimiques et fonctionnelles. Par CT scan et résonance magnétique, ont apporté des connaissances importantes sur des modifications du cerveau, en particulier, l'absence d'asymétrie dans le planum temporale et ont montré que la modification des structures peut être trouvée parmi non seulement les lobes frontal et temporal. Le SPECT et PET en imagerie fonctionnelle ont montré l'hypofrontalité, les modifications du métabolisme de la glucose et la réponse des récepteurs avant et après de la médication antipsychotique. Pendant les dernières années, la Résonance Magnétique Fonctionnelle et la Résonance Spectroscopique ont permis la confirmation des déficits chimiques dans la schizofrenie.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser behauptet dass es in letzter Zeit neuere Forschungen über Etiologie, Physiopathologie und klinischen Verlauf der Schizophrenie gebe. Eine grosse neue Hilfe wären die Entwicklung in der Gehirn-„Imagenologie“, deren Information in drei Gruppen (Struktur, neurochemische und funktionelle) klassifiziert sein kann. Man kann jetzt behaupten, dass doch Änderungen in den verschiedenen Gehirngebieten in der Schizophrenie existiert.

BIBLIOGRAFIA

- I. ANDERSON, J.; FAWDRY, R.; GORDON, E.; COYLE, S.; (1991): "SPECT Asymmetry of Left Temporal Lobe in Hallucinated Schizophrenics". *Biol. Psych.* 29:291.- 2.
- ANDREASEN, N.; O'LEARY, D.; CZADLO, T. (1996): "Schizophrenia and Cognitive Dysmetria: A Positron Emission Tomography Study of Dysfunctional Prefrontal-Thalamic-Cerebellar Circuitry". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:9985-9990.- 3.
- ANDREASEN, N. (1997): "Neuroimaging Techniques in the Investigation of Schizophrenia". *J. Clin. Psych.* Monograph 1997; 15(3):16-19.- 4.
- BALL, S.; BUSATTO, G.; DAVID, A.; JONES, S. (1998): "Cognitive Functioning and GABA A/ Benzodiazepine Receptor Binding in Schizophrenia: A 123I-Iomazenil SPET Study". *Biol. Psych.* 43:107-117.- 5.
- BARLETT, E.; WOKLIN, A.; BRODIE, J.; LASKA, E.; WOLF, A.; SANFILIPPO, M. (1991): "Importance of Pharmacologic Control in PET Studies: Effects of Thiothixene and Haloperidol on Cerebral Glucose Utilization in Chronic Schizophrenia". *Psych. Research* 40:115-124.- 6.
- BARTA, P.; PEARLSON, G.; BRILL, L. (1997): "Planum Temporale Asymmetry Reversal in Schizophrenia: Replication and Relationship to Gray Matter Abnormalities". *Am. J. Psych.* 154:661-667.- 7.
- BARTLEY, A.; JONES, D.; TORREY, E.; ZIGUN, J.; WEINBERGER, D. (1993): "Sylvian Fissure Asymmetries in Monozygotic Twins: A Test of Laterality in Schizophrenia". *Biol. Psych.* 34:853.- 8.
- BENES, F.; McSPARREN, J.; BIRD, E. (1991): "Deficits in Small Interneurons in Prefrontal and Cingulate Cortices of Schizophrenic and Schizoaffective Patients". *Arch. Gen. Psych.* 48:996-1001.- 9.
- BERTOLINO, A.; NAWROZ, S.; MATTAY, V. (1996): "Regionally Specific Pattern of

- Neurochemical Pathology in Schizophrenia as Assessed by Multislice Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging". *Am. J. Psych.* 153(12): 1554-1563.- 10.
- BOGERTS, B.; FALKAI, P. (1991): *Clinical and Neurodevelopmental Aspects of Brain Pathology in Schizophrenia. Developmental Neuropathology in Schizophrenia*. New York: Plenum Press.- 11.
- BOGERTS, B. (1993): "Recent Advances in the Neuropathology of Schizophrenia". *Schiz. Bull.* 19:431-445.- 12.
- BOGERTS, B. (1997): "The Temporolimbic System Theory of Positive Schizophrenic Symptoms". *Schiz. Bull.* 23: 423-435.- 13.
- BREIER, A.; BUCHANAN, R. W.; ELKASHEF, A.; MANSON, R.C.; FITZPATRICK, B.; GILLAD, F. (1992): "Brain Morphology and Schizophrenia: A Magnetic Resonance Imaging Study of Limbic, Prefrontal Cortex and Caudate Structures". *Arch. Gen. Psych.* 49:921-926.- 14.
- BREIER, A.; DAVIS, O.R.; BUCHANAN, R.W.; MORICLE, L.A.; MUNSON, R.C. (1993): "Effects of Metabolic Perturbation on Plasma Homovanillic Acid in Schizophrenia: Relationship to Prefrontal Cortex Volume". *Arch. Gen. Psych.* 40:541-550.- 15.
- BROOKS, W.; HODDE-VARGAS, J.; VARGAS, A.; YEO, R. (1998): "Frontal Lobe of Children with Schizophrenia Spectrum Disorders: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study". *Biol. Psych.* 43:263-269.- 16.
- BROWN, R.; COLTER, N.; CORSELLIS, J. (1986): "Post Mortem Evidence of Structural Brain Changes in Schizophrenia". *Arch. Gen. Psych.* 43:34-42.- 17.
- BUCKLEY, P.; MOORE, C.; LONG, H. (1994): "1H-Magnetic Resonance Spectroscopy of the Left Temporal and Frontal Lobes in Schizophrenia: Clinical, Neurodevelopmental and Cognitive Correlates". *Biol. Psych.* 36:792-800.- 18.
- BUCKLEY, P.; FRIEDMAN, L.; WU, D. (1997): "Functional Magnetic Resonance Imaging in Schizophrenia: Initial Methodology and Evaluation of the Motor Cortex". *Psych. Research* 74:13-23.- 19.
- BURKE, J.; WINGFIELD, M.; LEWIS, K. (1994): "The Haw River Syndrome: Dentatorubopallidolusian Atrophy (DRPLA) in an African-American Family". *Nat. Genet.* 7:521-524.- 20.
- CATAFU, A.; PARELLADA, F.; LOMENA, M. (1994): "Prefrontal and Temporal Blood Flow in Schizophrenia: Resting and Activation Technetium 99-m-HMPAO SPECT Patterns in Young Neuroleptic-naive Patients with Acute Disease". *J. Nucl. Med.* 35:935-941.- 21.
- CHUI, H.; DAMASIO, A. (1980): "Human Cerebral Asymmetries Evaluated by Computerized Tomography". *J. Neurol., Neurosurg. Psych.* 43:873-878.- 22.
- CORBALLIS, M. (1991): *The Lopsided Ape: Evolution of the Generativ Mind*. New York, NY: Oxford University Press.- 23.
- CROW, T.J. (1980): "The Molecular Pathology of schizophrenia: More Than One Disease Process". *Br. Med. J.* 2880:66-68.- 24.
- CROW, T. (1990): "Temporal Lobe Asymmetries as the Key of Etiology of Schizophrenia". *Schiz. Bull.* 16:433-443.- 25.
- CROW, T. (1993): "Sexual Selection, Machiavellian Intelligence and the Origins of Psychosis". *Lancet* 342: 594-598.- 26.
- CROW, T. (1995): *The Relationship of Brain Morphological and Genetic Findings in Schizophrenia: An Evolutionary Perspective Schizophrenia. An integrated View*. Munksgaard; Copenhagen, Denmark.- 27.
- DEICKEN, R.; ZHOU, L.; SCHUFF, N.; FEIN, G.; WEINER, M. (1998): "Hippocampal Neuronal Dysfunction in Schizophrenia as Measured by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy". *Biol. Psych.* 43:483-488.- 28.
- DE LISI, L.E.; HOLCOMB, H. H.; COHEN, R.M. (1985): "Positron Emission Tomography in Schizophrenic Patients With and Without Neuroleptic Medication". *J. Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 5: 201-206.- 29.
- DE LISI, L.; SAKUMA, M.; KUSHNER, M. (1997): "Anomalous Cerebral Asymmetry and Language Processing in Schizophrenia". *Schiz. Bull.* 23: 255-271.- 30.
- EARLY, T.S.; REIMAN, E.R.; RAICHLE, M.E.; SPITZNAGEL, E.L. (1987): "Left Globus Pallidus Abnormality in Never Medicated Patients with Schizophrenia". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:561-563.- 31.
- EBMEIER, K.; BLACKWOOD, D.; MURRAY, C. (1993): "Single Photon Emission Computed Tomography with 99mTc-Exametazine in Unmedicated Schizophrenic Patients". *Biol. Psych.* 33:487-495.- 32.
- EYLER, L.; CANNON, T.; KRONENBERG, S.; MEDNICK, S. (1997): "Structural Brain Abnormalities in Schizophrenia: A Family Study". *Biol. Psych* 42: 1080-1086.- 33.
- FALKAI, P.; BOGERTS, B.; GREVE, B. (1992): "Loss of Sylvian Fissure Asymmetry in Schizophrenia. A Quantitative Postmortem Study". *Schizop. Res.* 7:23-32.- 34.
- FARDE, L.; WIESEL, F.; STONE-ELANDER S. (1990): "D2-Dopamine Receptors in Neuroleptic-naive Schizophrenic Patients: A Positron Emission Tomography Study with 11C Raclopride". *Arch. Gen. Psych.* 47:213-219.- 35.
- FARDE, L.; NORDSTROM, A.; WIESEL (1992): "PET Analysis of Central D1 and D2 Dopamine Receptor Occupancy in Patients Treated with Chemical Neuroleptics and Clozapine: Relation to Extra-pyramidal Side Effects". *Arch. Gen. Psych.*

- 49:538-544.- 36. FUKUZAKO, H.; YAMADA, K.; KODAMA, S. (1997): "Hippocampal Volume Asymmetry and Age at Illness Onset in Males with Schizophrenia. Eur". *Arch. Psych. Clin. Neurosc.* 247:248-251.- 37. GALABURDA, A.; LEMAY, M.; KEMPER, T. (1978): "Right-left Asymmetries in the Brain". *Science* 199:852-856.- 38. GALABURDA, A.; SHERMAN, G.; ROSEN, G. (1985): "Developmental Dyslexia: Four Consecutive Cases with Cortical Abnormalities". *Ann. Neurol.* 18:222-233.- 39. GALABURDA, A.; CORSIGLIA, J.; ROSEN, G. (1987): "Planum Temporale Asymmetry: Reappraisal Since Geschwind and Levitzky". *Neuropsychologia* 6:853-868.- 40. GESCHWIND, N.; LEVITSKY, W. (1968): "Human Brain: Left-Right Asymmetries in Temporal Speech Region". *Science* 161:186-187.- 41. GOLDEN, C.J.; MOSES, J.A.; ZELAZOWSKI, R. (1980): "Cerebral Ventricular Size and Neuropsychological Impairment in Young Chronic Schizophrenics". *Arch. Gen. Psych.* 37:619-623.- 42. GOLDMAN-RAKIC, P. (1994): "Working Memory Dysfunction in Schizophrenia". *J. Neuropsych.* *Clin. Neurosc.* 6:348-357.- 43. GUR, R.; COWELL, P.; TURETSKY, B. (1998): "A Follow-up Magnetic Resonance Imaging Study of Schizophrenia". *Arch. Gen. Psych.* 55:145-152.- 44. HAMILTON, N.; FRICK, R.; TAKAHASHI, T. (1983): "Psychiatric Symptoms and Cerebellar Pathology". *Am. J. Psych.* 140:1322-1326.- 45. HIRSCH, S.; WINBERGER, D. (1995): *Schizophrenia*, First Edition. Londres: Blackwell Science.- 46. HUBER, G. (1964): *Psychiatrie der Gegenwart, Forschung und Praxis*. Springer-Verlag, Berlin.- 47. LIZUKA, R.; HIRAYAMA, K.; MAEHARA, K. (1984): "Dentato-rubro-pallido-luysian Atrophy: A Clinicopathological Study". *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 47:1288-1298.- 48. ILLOWSKY, B.; JULIANO, D.M.; BIGALOW, L.B.; WEINBERGER, D. (1988): "Stability on CT Scan Findings in Schizophrenia". *J. Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 51:209-212.- 49. JACOBSEN, L.; GIEDD, J.; BERQUIN, P. (1997a): "Quantitative Morphology of the Cerebellum and Fourth Ventricle in Childhood Onset Schizophrenia". *Am. J. Psych.* 154:1663-1669.- 50. JACOBSEN, L.; GIEDD, J.; TANRIKUT, C. (1997b): "Three Dimensional Cortical Morphometry of the Planum Temporale in Childhood Onset Schizophrenia". *Am. J. Psych.* 154:685-687.- 51. JOHNSTONE, E.C.; CROW, T.J.; FRITH, C.D.; HUSBAND, J.; KREHL, L. (1976): "Cerebral ventricular Size and Cognitive Impairment in Chronic Schizophrenics". *Lancet* 2:924-926.- 52. JONES, P.; MURRAY, R. (1991) "The Genetics of Schizophrenia is the Genetics of Neurodevelopment". *Br. J. Psych.* 158:615-623.- 53. KAPLAN, H.; SADOCK, B. (1995): *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Sixth Edition. Baltimore: Williams and Wilkins.- 54. KATSETOS, C.; HYDE, T.; HERMAN, M. (1997): "Neuropathology of the Cerebellum in Schizophrenia-An Update: 1996 and Future Directions". *Biol. Psych.* 42:213-224.- 55. KEDDIE, K. (1969): "Hereditary Ataxia Presumed to be of the Menzel Type. Complicated by Paranoid Psychosis, in a Mother and two Sons". *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 32:82-87.- 56. KOIDE, R.; IKEUCHI, T.; ONODERA, O. (1994): "Unstable Expansion of CAG Repeat in Hereditary Dentatorubral-pallidoluysian Atrophy (DRPLA)". *Nat. Genet.* 6:9-13.- 57. KUFFERLE, B.; BRUCKE, T.; TOPITZ, A. (1996): "Striatal Dopamina-2 Receptor Occupancy in Psychotic Patients Treated with Risperidone". *Psych. Research.* 68:23-30.- 58. KULYNYCH, J.; VLADAR, K.; FANTIE, B. (1995): "Normal Asymmetry of the Planum Temporale in Patients with Schizophrenia: Three Dimensional Cortical Morphometry with MRI." *Br. J. Psych.* 166:742-749.- 59. LAWRIE, S.; ABUKMEH, S. (1998): "Brain Abnormality in Schizophrenia. A Systematic and Quantitative Review of Volumetric Magnetic Resonance Imaging Studies". *Br. J. Psych.* 172:110-120.- 60. LE MAY, M.; KIDO, D. (1978): "Asymmetries of Cerebral Hemispheres on Computed Tomograms". *J. Computer Assisted Tomography* 2:471-476.- 61. LEWIS, S.W. (1990): "Computerised Tomography in Schizophrenia 15 Years On". *Br. J. Psych.* 157 (Supl.9):16-24.- 62. LIDDLE, P.; FRISTON, K.; FRITH, C.; HIRSCH, S.; JONES, T.; FRACKOWIAK, S. (1992): "Patterns of Cerebral Blood Flow in Schizophrenia". *Br. J. Psych.* 160:179-186.- 63. LIDDLE, P.F.; HEROLD, S.; FLETCHER, P.; FRISTON, K.J.; SILBERSWEIG, D.; FRITH, C.D. (1994): "A PET Study of Word Generation in Schizophrenia". *Schizoph. Research* 11:1.- 64. LIM, K.; ADALSTEINSSON, E.; SPIELMAN, D. (1998): "Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging of Cortical Gray and White Matter in Schizophrenia". *Arch. Gen. Psych.* 55:346-352.- 65. MAIER, M.; RON, M.; BARKER, G. (1995): "Proton Magnetic Spectroscopy: An in Vivo Method of Stimating Hippocampal Neuronal Depletion in Schizophrenia". *Psychol. Med.* 25:1201-1209.- 66. MARTINOT, J.; PAILLERT-MARTINOT, M.; LOC'H, C.

- (1991): "The Estimated Density of D2 Striatal Receptors in Schizophrenia: A Study with Positron Emission Tomography and ^{76}Br -bromolisuride". *Br. J. Psych.* 158:346-350.- 67. MATHEW, R.; WILSON, W.; TANT, S. (1988): "Abnormal Resting Regional Cerebral Blood Flow Patterns and their Correlates in Schizophrenia." *Arch. Gen. Psych.* 45:542-549.- 68. MOLINA, V.; MONTZ, R.; PEREZ, M. (1997): "Fronto-striato-thalamic Perfusion and Clozapine Response in Treatment-refractory Schizophrenic Patients. A ^{99}Tc -HMPAO Study". *Psych. Research* 76:51-61.- 69. NAGAFUCHI, S.; YANAGISAWA, H.; SAITA, D. (1994): "Dentatorubral and Pallidolusian Atrophy Expansion of an Unstable CAG Trinucleotide on Chromosome 12p". *Nat. Genet.* 6:14-18.- 70. NASRALLAH, H.A.; OLSEN, S.C.; MCCAULEY-WITTERS, M.; CHAPMAN, S.; JACOBY, C.G. (1986): "Cerebral Ventricular Enlargement in Schizophrenia: A Preliminary Follow-up Study". *Arch. Gen. Psych.* 43:157-159.- 71. NASRALLAH, H.A.; SKINNER, T.E.; SCHMALBROCK, P.; ROBITAILLE, P.M. (1992): "In Vivo Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) of the Hypocampus/Amygdala Region in Schizophrenia". *Schizophr. Research* 6:150.- 72. PARELLADA, E.; CATAFU, A.; BERNARDO, M. (1994): "Prefrontal Dysfunction in Young Acute Neuroleptic Naive Schizophrenic Patients: A Resting and Activation SPECT Study". *Psych. Res.* 55:131-139.- 73. PETTIGREW, J.W.; KESHAVEN, M.S.; PANCHALINGRAM, K. (1991): "Alterations in Brain High-energy Phosphate and Membrane Phospholipid Metabolism in First Episode, Drug-naive Schizophrenics. A Pilot Study of Dorsal Prefrontal Cortex by in vivo Phosphorus-31 Magnetic Resonance Spectroscopy". *Arch. Gen. Psych.* 48:563-568.- 74. RAZ, S.; RAZ, N. (1990): "Structural Brain Abnormalities in the Major Psychoses: A Quantitative Review of the Evidence from Computerized Imaging". *Psychological Bulletin* 108:93-108.- 75. RENSHAW, P.; YERGULEN-TODD, D.; COHEN, B. (1994): "Greater Hemodynamic Response to Photic Stimulation in Schizophrenic Patients: An Echo Planar MRI Study". *Am. J. Psych.* 151: 1493-1495.- 76. RENSHAW, P.; YURGULEN-TODD, D.; TOHEN, M. (1995): "Temporal Lobe Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of Patients with First Episode Psychosis". *Am. J. Psych.* 152(3):444-446.- 77. ROBERTS, G.; LEIGH, P.N.; WEINBERGER, D. (1993): *Neuropsychiatry Disorders*. First Edition. London: Wolfe.- 78. ROSSI, A.; STATTIA, P.; D'ALBENZIO, L.(1990). "Reduced Temporal Lobe Areas in Schizophrenia: Preliminary Evidences from a Controlled Multiplanar Magnetic Resonance Imaging Study". *Biol. Psych.* 27:61-68.- 79. RUBIN, P.; HOLM, S.; FRIBERG, L. (1991): "Rcbf (SPECT) and CT Measurements During First Episode Schizophrenia and Schizophreniform Psychosis". *Biol. Psych.* 29:270.- 80. RUSSELL, J.; EARLY, T.; PATTERSON, J. (1997): "Temporal Lobe Perfusion Asymmetries in Schizophrenia". *J. Nucl. Med.* 38:607-612.- 81. SABRI, O.; ERKWOH, R.; SCHRECKENBERGER, M.; CREMERIUS, G. (1997): "Regional Cerebral Blood Flow and Negative/Positive Symptoms in 24 Drug Naive Schizophrenics". *J. Nucl. Med.* 38:181-188.- 82. SHIHABUDDIN, L.; BUCHSBAUM, M.; HAZLETT, E. (1998): "Dorsal Striatal Size, Shape, and Metabolic Rate in Never Medicated and Previously Medicated Schizophrenics Performing a Verbal Learning Task". *Arch. Gen. Psych.* 55:235-243.- 83. SPENCE, S.; HIRSCH, S.; BROOKS, D. (1998): "Prefrontal Cortex Activity in People with Schizophrenia and Control Subjects". *Br. J. Psych.* 172:316-323.- 84. STANLEY, J.; WILLIAMSON, P.; DROST, D. (1996): "An in Vivo Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study of Schizophrenic Patients". *Schiz. Bull.* 22:597-609.- 85. SUDDATH, R.L.; CASANOVA, M.F.; GOLDBERG, T.E.; DANIEL, D.G.; KELSEY, J.R.; WEINBERGER, D.R. (1989): "Temporal Lobe Pathology in Schizophrenia: A Quantitative Magnetic Resonance Imaging Study". *Am. J. Psych.* 146:464-472.- 86. SUDDATH, R.L.; CHRISTISON, G.W.; TORREY, E.F.; CASANOVA, M.F.; WEINBERGER, D.R.(1990): "Anatomical Abnormalities in the Brain of Monozygotic Twins Discordant for Schizophrenia". *N. Engl. J. Med.* 322:789-794.- 87. VALLABHajosula, S.; HIRSCHOWITZ, J.; MACHAC, J. (1997): "Effect of Halopidol Dose on Iodine 123 IBZM Brain SPECT Imaging in Schizophrenic Patients". *J. Nucl. Med.* 38:203-207.- 88. VITA, A.; SACCHETTI, E.; VALVASSORI, G.; CAZZULLO, C.L. (1988): "Brain Morphology in Schizophrenia: A 2 to 5 Years CTT Scan Follow-up Study". *Acta Psych. Scandinavica*, 78:618-621.- 89. VOLKOW, N.; WOLF, A.; VAN GELDER, P. (1987): "Phenomenological Correlates of Metabolic Activity in 18 Patients with Chronic Schizophrenia". *Am. J. Psych.* 144:151-158.- 90. WEINBERGER, D.; BERMAN, K.F.; ZEC, R.F. (1986): "Physiologic Dysfunction of dorsolateral Prefrontal cortex in Schizophrenia. I. Regional Cerebral Blood Flow evidence". *Arch. Gen. Psych.* 43:114-124.- 91. WEINBERGER, D. (1987): "Implications of Normal Brain

- Development for the Pathogenesis of Schizophrenia". *Arch. Gen. Psych.* 44:660-669.- 92. WEINBERGER, D.; BERMAN, K.F.; ILOOWSKY, B.P.(1988): "Psychological Dysfunction of the Dorso-lateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia. III. A New Cohort and Evidence for a monoaminergic Mechanism". *Arch. Gen. Psych.* 45:609-615.- 93. WEINBERGER, D.; BERMAN, K.F.; SUDDATH, R.; TORREY, E.F. (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". *Am. J. Psych.* 149:890-897.- 94. WEINBERGER, D. (1997a): "The Biological Basis of Schizophrenia: New Directions". *J. Clin. Psych.* 58 (Suppl.10): 22-27.- 95. WEINBERGER, D. (1997b): "On Localizing Schizophrenic Neuropathology". *Schz. Bull.* 23(3): 537-540.- 96. WENZ, F.; SCHAD, L.; KNOPP, M. (1994): "Functional Magnetic Resonance Imaging at 1.5T: Activation Pattern in Schizophrenic Patients Receiving Neuroleptic Medication". *Magn. Reson. Imag.* 12:975-982.- 97. WOLKIN, A.; BAROUCHE, F.; WOLF, A.P. (1989): "Dopamine Blockage and Clinical Response: Evidence of two Biological Subgroups of Schizophrenia". *Am. J. Psych.* 146:905-908.- 98. YURGELUN-TODD, D.; RENSHAW, P.; GRUBER, S. (1996): "Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of the Temporal Lobes in Schizophrenics and Normal Controls". *Schiz. Res.* 19:55-59.- 99. ZAIDEL, D.; ESIRI, M.; HARRISON, P. (1997): "The Hippocampus in Schizophrenia: Lateralized Increase in Neuronal Density and Altered Cytoarchitectural Asymmetry". *Psychological Med.* 27:703-713.- 100. ZIPURSKY, R.B.; LIM, K.O.; SULLIVAN, E.V.; BROWN, B.W.; PFEFFERBAUM, A. (1992): "Widespread Cerebral Grey Matter Volume Deficits in Schizophrenia". *Arch. Gen. Psych.* 49:195-205.