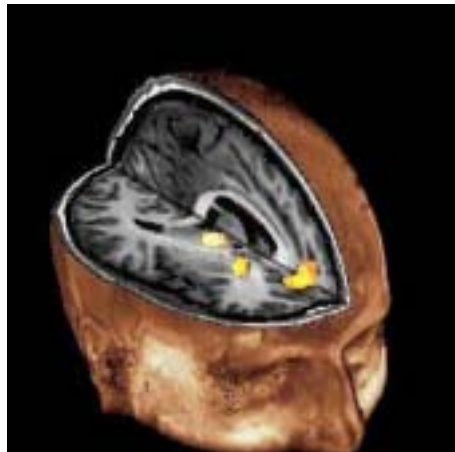


UNIVERSIDAD DE BARCELONA  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA Y PSICOBIOLOGÍA CLÍNICA

**DOCTORADO EN NEUROCIENCIAS**

**BIENIO 2000-2002**

**BASES NEUROANATÓMICAS Y NEUROFUNCIONALES DEL TRASTORNO DE  
ATENCIÓN EN LA ESQUIZOFRENIA: ESTUDIO MEDIANTE RESONANCIA  
MAGNÉTICA**



Tesis presentada por

**PILAR SALGADO PINEDA**

Para optar al título de Doctor por la Universidad de Barcelona

Director de la Tesis: **Pere Vendrell Gómez**

Barcelona, Noviembre 2002

Esta tesis ha sido realizada gracias a la Beca en Formación e Investigación concedida por la Universidad de Barcelona, de Mayo 2000 a Abril 2003

con el soporte de la *Generalitat de Catalunya, Ajuts als Grups de Recerca Consolidats* (SGR99-0081).

Más que dedicar, quisiera ofrendar esta tesis a mis padres y a mi hermana. De ellos me he alimentado. Para mis padres, por construirme e instruirme a golpe de cariño y por constituir el decorado de mi aprendizaje vital. Para mi hermana, por ser siempre una referencia en el inquietante horizonte y empujarme de forma casi imperceptible a ojos inexpertos.

*(...)El hecho de que la actividad que he desarrollado de un modo tan imperfecto haya sido y todavía siga siendo para mí una fuente inagotable de placer, me induce a pensar que la imperfección en el cumplimiento de la tarea que nos hemos fijado o que nos ha sido asignada quizás sea más acorde con la naturaleza humana imperfecta como es, que la perfección.*

Rita Levi Montalcini

*Elogio de la imperfección*

Puesto que cuento sólo con palabras para expresar en estas páginas mi reconocimiento, no puedo más que decir **GRACIAS**

al dr. Pere Vendrell, por su paciencia y ayuda al dirigirme y por su demostrada confianza hacia mi labor. Por el privilegio de haber disfrutado con su trato afable y llano. Y por la constante aportación de paralelismos, ideas tangenciales y alternativas, que aún cuando pudiera parecer impermeable a ellas, han calado en mi trabajo y me han suscitado dudas valiosas para toda labor investigadora.

a la dra. Carme Junqué, por la confianza que ha demostrado siempre en mi trabajo y sobretodo por su asequible personalidad y exquisito sentido del humor. Espero no acostumbrarme a esa extraordinaria creatividad de la que hace gala, fruto y semilla, sin duda, de su extenso dominio de la neuropsicología. Su influencia me ha hecho afianzar esta vocación investigadora, la más de las veces mal comprendida.

a las envidiables personalidades de mis compañeros -y amigos- que han ornado y de qué forma, la opacidad del trabajo, ahuyentando si asomaba al hastío. Por haberme dado la ocasión de enriquecerme de cada uno de ellos. Muy especialmente al doctor David Bartrés, por la luz y las sombras con las que me acompañado en un largo trayecto aún continuado. Al doctor Josep Maria Serra (*el Pep*), un ejemplo de constancia y empuje; su gran estatura no es suficiente para contener la inmensa humanidad que desborda. A Blanca Ramírez y a Mercedes Pérez, junto a las que he convivido en plena literalidad, por haber sido capaces de mostrarme rostros desconocidos de mi vivencia y enseñanzas que carecen de libros para aprehenderlas. A la doctora Roser Pueyo, por su bondad, su apoyo y su gran sentido del humor. A Xavier Caldú por su valiosa ayuda recién estrenada, su esbozo aún incipiente perfila una individualidad que envidia ser conocida. A Carles Falcón, por su tenaz esfuerzo en el buen funcionamiento de las cosas y por tener siempre un momento para echarme una mano. A Josep Marco, por todas esas conversaciones donde, desdoblado el mundo, se han roto tópicos y han surgido conexiones impensables entre temas dispares. A la vital Mar Matarín. A Mònica Giménez, quien ha decorado nuestro entorno con coloridas pinceladas que espero tarden en secarse. A las doctoras Kristina Mañeru y Montse Alegret. A Deborah Pareto. A Emilio Fernández. A todos

los compañeros y compañeras del Departamento. Enumerar sus particularidades sería harto extenso y sin embargo insuficiente.

a las doctoras Dolors Segarra e Imma Clemente, cuyo maternal cariño me ha sorprendido en un contexto inesperado, por sus muestras de apoyo y comprensión.

al doctor Guillem Masana y la doctora Maria Mataró, por permitirme satisfacer mi inquietud laboral al contar conmigo en sus investigaciones.

a Imma Baeza, por su ayuda y por brindarme la oportunidad de conocer la cara humana que está disfrazada de padecimiento en los pacientes de este estudio.

a todos ellos, los pacientes quiero decir, por permitirme cogerles la mano como única compensación por ayudarme a conocer un esbozo de esta enfermedad que constituye su realidad cotidiana.

a los voluntarios que con gran paciencia y comprensión han hecho posible que este estudio tuviera un desarrollo, más allá de mis dotes interpersonales.

al personal del servicio de Diagnóstico por la Imagen del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, cuyo trabajo es materia prima de estas páginas. A Nuria Bargalló, a Miren Olondo, a Pere Palau y a Alicia Martín.

a mis amigos, mi riqueza, porque sin ellos estarían huérfanas de humanidad estas palabras. A Montse, a Jan, a Christian, a Nico, a Sònia, a Mapi, a Sandrine. Por acompañarme en estos caminos no siempre bien asfaltados contrayendo esa parte de sus corazones que me tienen reservada.

a todos los que me han hecho llegar su apoyo a pesar de la distancia o el silencio aparente o explícito. A mis tíos, a mis abuelos. A Victoria. Al que se esconde –aún- en el vientre de mi hermana.

a Santos, espero que él sepa cuánto le debo. Yo ya no podré decírselo.





## Índice

INTRODUCCIÓN	13
1. La Esquizofrenia: Aspectos Generales	13
1.1 Definición y Clasificación	13
1.2 Modelos etiopatológicos de la esquizofrenia	19
1.2.1 Múltiple etiología	19
1.2.2 La patofisiología es una anomalía en la regulación y expresión del neurodesarrollo	19
1.2.3 La patología es un trastorno de la conectividad neuronal	20
1.2.4 El fenotipo es un metaproceso mental más que síntomas clínicos	20
1.3 Aspectos neuropatológicos	21
1.3.1 Observación Postmortem	21
1.3.2 Hallazgos histopatológicos	21
2. Hallazgos de resonancia magnética estructural en la esquizofrenia	23
2.1 Dilatación ventricular	22
2.2 Corticales	25
2.2.1 Lóbulo temporal	25
2.2.2 Lóbulo frontal	26
2.2.3 Lóbulo parietal	26
2.3 Estructuras subcorticales	27
2.3.1 Ganglios basales	27
2.3.2 Tálamo	29
2.3.3 Complejo amígdala-hipocampo	31
2.4 Morfometría cerebral general: uso de la voxel-based-morphometry	31
3. Hallazgos de resonancia magnética funcional (RMf) en la esquizofrenia	33
3.1 Estimulación de las áreas corticales primarias sensoriomotoras	33
3.1.1 Tareas motoras	33
3.1.2 Estimulación visual simple	34

3.1.3	Estimulación auditiva	34
3.2	Tareas cognitivas	35
3.2.1	Fluencia Verbal	35
3.2.2	Memoria Verbal	35
3.3	Evaluación de las alucinaciones verbales mediante RMf	35
4.	Alteraciones neuropsicológicas en la esquizofrenia	37
4.1	Espectro de alteraciones cognitivas	37
4.2	Funciones cognitivas generales	37
4.3	Alteraciones de la memoria	38
4.4	Disfunciones ejecutivas y otros trastornos frontales	41
5.	La atención	45
5.1	Aspectos conceptuales	45
5.2	Neuroanatomía de la atención	46
5.3	Evaluación neuropsicológica y neurofuncional	48
5.3.1	Test de Stroop	48
5.3.2	El paradigma CPT (Continuous Performance Test)	52
6.	La atención en la esquizofrenia: test de Stroop y CPT	57
6.1	Test de Stroop	57
6.2	Continuous Performance Test (CPT)	57
6.2.1	El CPT como indicador de vulnerabilidad	59
6.2.2	Estudios neurofuncionales con CPT en pacientes esquizofrénicos	63
6.2.3	Relación con la sintomatología esquizofrénica	64
7.	La técnica: Resonancia Magnética estructural y funcional	67
7.1	Imagen por resonancia magnética	67
7.1.1	Origen	67
7.1.2	Técnica	67
7.1.3	Ventajas de la Resonancia Magnética	70
7.1.4	Inconvenientes de la Resonancia Magnética	70
7.1.5	Contraindicaciones	71
7.2	Resonancia Magnética funcional y contraste BOLD	72

7.2.1	Origen	72
7.2.2	Características del contraste BOLD	76
7.2.3	Comparación con estudios de PET	79
PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS		81
ESTUDIO 1: EVALUACIÓN DEL PARADIGMA DE STROOP MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL		83
	Objetivos	83
	Método	83
	Sujetos	83
	Material	84
	Procedimiento	85
	Análisis de datos	86
	Resultados	91
	Discusión	94
ESTUDIO 2: CORRELACIÓN ENTRE MORFOLOGÍA Y DÉFICIT ATENCIONAL EN LA ESQUIZOFRENIA		97
	Objetivos e hipótesis	97
	Método	97
	Sujetos	97
	Material	99
	Procedimiento	99
	Análisis de datos	100
	Resultados	103
	Discusión	110
ESTUDIO 3: PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL REGIONAL DURANTE LA EJECUCIÓN DEL CPT EN PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS: ESTUDIO MEDIANTE RMf		115
	Objetivos e hipótesis	115

Método	115
Sujetos	115
Material	117
Procedimiento	119
Análisis de datos	120
Resultados	124
Discusión	131
DISCUSIÓN GENERAL	135
LIMITACIONES	139
CONCLUSIONES	141
REFERENCIAS	143

## INTRODUCCIÓN

### **1. LA ESQUIZOFRENIA: ASPECTOS GENERALES**

#### **1.1 Definición y Clasificación**

La esquizofrenia es un trastorno mental que afecta al 1% de la población. El término esquizofrenia describe sin duda de manera imperfecta, 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 (ver tabla 1). 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 esquizofrenia afecta la capacidad de pensamiento creativo e imaginativo, la habilidad social, el uso coherente del lenguaje para expresar ideas con claridad e incluso la vivencia de varias emociones como el amor o el miedo. Los pacientes que

sufren esquizofrenia presentan desagradables experiencias intrusivas como oír voces o creer que están siendo perseguidos o que van a ser dañados por los que les rodean o por fuerzas externas. No existe un único síntoma o signo que defina la esquizofrenia. La definición está basada en el hecho de que las personas que padecen esquizofrenia sufren alteraciones en diferentes parcelas de actividad mental (Andreasen, 2000).

Los datos epidemiológicos recogidos por Andreasen (2000) son:

- la esquizofrenia presenta una manifestación clínica y una prevalencia (1%) similar en todo el mundo
- El trastorno ha estado presente durante centurias según se infiere de las descripciones presentes en la literatura
- Los casos típicos empiezan en la juventud
- Es más prevalente y severa en hombres que en mujeres
- La enfermedad suele darse en familias
- A pesar que la mayoría de personas con esquizofrenia no suelen casarse ni tener hijos, el trastorno persiste en la población humana

El inicio de los síntomas esquizofrénicos suele darse entre los últimos años de la segunda década de vida y la mitad de la cuarta. Los hombres son más propensos a un inicio unos pocos años anterior al de las mujeres. El curso de la enfermedad es muy variable, aunque sólo una minoría de pacientes parecen tener un curso crónico y deteriorante, mientras que el resto permanece con síntomas persistentes y/o déficits funcionales (American Psychiatry Association; DSM-IV).

Tabla1. Criterios DSM-IV para el diagnóstico de la esquizofrenia (se han omitido las codificaciones)

### **Criterios para el diagnóstico de Esquizofrenia según el DSM IV**

*Síntomas característicos: Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):*

*A. Ideas delirantes*

*B. Alucinaciones*

*C. lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia)*

*D. comportamiento catatónico o gravemente desorganizado*

*E. síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia*

*Nota: Sólo se requiere un síntoma del Criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.*

*Disfunción social/laboral: Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).*

*Duración: Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos*

de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

*Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo:* El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.

*Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica:* El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.

*Relación con un trastorno generalizado del desarrollo:* Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

*Clasificación del curso longitudinal:*

- A. *Episódico con síntomas residuales interepisódicos (los episodios están determinados por la reaparición de síntomas psicóticos destacados): especificar también si: con síntomas negativos acusados*
- B. *Episódico sin síntomas residuales interepisódicos: Continuo (existencia de claros síntomas psicóticos a lo largo del período de observación): especificar también si: con síntomas negativos acusados*
- C. *Episodio único en remisión parcial: especificar también si: con síntomas negativos acusados*



- D. *Episodio único en remisión total*
- E. *Otro patrón o no especificado*
- F. *Menos de 1 año desde el inicio de los primeros síntomas de fase activa*

**Criterios para el diagnóstico de Tipo paranoide**

*Un tipo de esquizofrenia en el que se cumplen los siguientes criterios:*

- *Preocupación por una o más ideas delirantes o alucinaciones auditivas frecuentes.*
- *No hay lenguaje desorganizado, ni comportamiento catatónico o desorganizado, ni afectividad aplanada o inapropiada.*

**Criterios para el diagnóstico de Tipo desorganizado**

*Un tipo de esquizofrenia en el que se cumplen los siguientes criterios:*

*Predominan:*

- *Lenguaje desorganizado*
- *Comportamiento desorganizado*
- *Afectividad aplanada o inapropiada*
- *No se cumplen los criterios para el tipo catatónico.*

**Criterios para el diagnóstico de Tipo catatónico**

*Un tipo de esquizofrenia en el que el cuadro clínico está dominado por al menos dos de los siguientes síntomas:*

- *Inmovilidad motora manifestada por catalepsia (incluida la flexibilidad cética) o estupor*
- *actividad motora excesiva (que aparentemente carece de propósito y no está influida por estímulos externos)*

- *negativismo extremo (resistencia aparentemente inmotivada a todas las órdenes o mantenimiento de una postura rígida en contra de los intentos de ser movido) o mutismo*
- *peculiaridades del movimiento voluntario manifestadas por la adopción de posturas extrañas (adopción voluntaria de posturas raras o inapropiadas), movimientos estereotipados, manierismos marcados o muecas llamativas*
- *ecolalia o ecopraxia*

#### Criterios para el diagnóstico de **Tipo indiferenciado**

*Un tipo de esquizofrenia en que están presentes los síntomas del Criterio A, pero que no cumple los criterios para el tipo paranoide, desorganizado o catatónico.*

#### Criterios para el diagnóstico de **Tipo residual**

*Un tipo de esquizofrenia en el que se cumplen los siguientes criterios:*

- A. *Ausencia de ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado y comportamiento catatónico o gravemente desorganizado.*
- B. *Hay manifestaciones continuas de la alteración, como lo indica la presencia de síntomas negativos o de dos o más síntomas de los enumerados en el Criterio A para la esquizofrenia, presentes de una forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).*

## **1.2 Modelos etiopatológicos de la esquizofrenia**

Actualmente se desconoce con certeza cuál es la etiología y la patofisiología de la enfermedad. Las hipótesis principales son cuatro. Siguiendo a Andreasen (2000), en la actualidad cabría considerar:

### **1.2.1 Múltiple etiología**

El concepto de una etiología múltiple para la enfermedad surge del modelo denominado *Working Model*. Se basa en la observación de que la prevalencia para la enfermedad está muy distribuida a lo largo de la geografía y del tiempo, por lo que se postula que la etiología de la esquizofrenia no está ligada a un lugar concreto o a una determinada época. La mayoría de casos ocurrirían probablemente como consecuencia de la interacción de varios factores genéticos y no-genéticos. Se puede concebir que en algunos casos, algunas formas de la patología sean debidas a un único factor “necesario y suficiente”. Sin embargo es más probable la posibilidad de que el fenotipo de la esquizofrenia se manifieste por influencia de factores múltiples que conduzcan a una vía final común en el cerebro.

### **1.2.2 La patofisiología es una anomalía en la regulación y expresión del neurodesarrollo**

La esquizofrenia difiere de las demencias en el hecho de no mostrar un marcador neuropatológico como serían las placas seniles o los cuerpos de Lewy. Además, la gliosis, un denotador de muerte neuronal en los trastornos neurodegenerativos, parece no estar presente en el cerebro esquizofrénico (véase *hallazgos histopatológicos*). En conjunto, parece ser que la patofisiología y la etiología de la esquizofrenia estarían relacionadas con un proceso en la maduración o el desarrollo del cerebro. Esto situaría el período etiológico entre el principio de la formación y migración neuronal (alrededor del segundo trimestre de vida *in utero*) y el comienzo

de la edad adulta. La edad más típica del comienzo de la esquizofrenia es entre el final de la adolescencia, cuando se alcanza la completa maduración cerebral. Ello sugiere que uno de los componentes de la etiología esquizofrénica implica un proceso del neurodesarrollo relacionado con estas etapas finales de esculpido cerebral, como podría ser la poda neuronal o cambios dependientes de la actividad.

### ***1.2.3 La patología es un trastorno de la conectividad neuronal***

Las anomalías estructurales cerebrales que han sido identificadas en la esquizofrenia implican múltiples regiones (córtex frontal, temporal, tálamo, complejo hipocampal, ganglios basales, incluso cerebelo). Estos hallazgos sugieren que la patología de la enfermedad probablemente no está localizada en un única región. Conjuntamente con la ausencia de marcadores neuropatológicos, estos datos sugieren que en la esquizofrenia pueden estar involucradas redes neuronales y sistemas de neurotransmisores.

### ***1.2.4. El fenotipo es un metaproceso mental más que síntomas clínicos***

La complejidad y variedad de los síntomas esquizofrénicos podría asemejar a lo que acontece cuando se interrumpe la conexión y la comunicación en un circuito neuronal y los pacientes muestran varios déficits cognitivos y diversos síntomas. Sin embargo, esta presentación clínica de la sintomatología de la esquizofrenia no representaría fielmente el fenotipo de la enfermedad, ya que éste comprende una variedad de síntomas que derivan de diferentes sistemas y no se dan en patrones superpuestos. Por el contrario, el fenotipo quizás se defina mejor como un proceso (o un metaproceso) que subyace tras los síntomas y que sería un camino común final que daría lugar a la manifestación clínica. Han surgido diferentes propuestas para explicar este metaproceso que causaría una falta de regulación en el procesamiento de la información en el cerebro.

### **1.3 Aspectos neuropatológicos**

#### **1.3.1 Observación Postmortem**

Las observaciones postmortem de los estudios de investigación en esquizofrenia son consistentes con los resultados publicados por imagen en vivo. Los principales hallazgos son:

- El cerebro de los pacientes de esquizofrenia es un menor en volumen, longitud y peso (Brown et al., 1986; Pakkenberg et al., 1987) que el de los sujetos control.
  - El volumen de las estructuras del lóbulo temporal es inferior al tamaño normal (Bogerts et al., 1990; Brown et al., 1986; Falkai y Bogerts, 1986; Jeste y Lohr, 1989).
  - El volumen del tálamo es inferior al de los controles (Pakkenberg, 1990, 1992; Danos et al., 1998) .
  - Las astas temporales están ensanchadas y existe pérdida de tejido adyacente en hipocampo y amígdala (Brown et al., 1986; Pakkenberg et al., 1987).

#### **1.3.2 Hallazgos histopatológicos**

La investigación de las anomalías histoestructurales en la esquizofrenia presentan una buena coherencia. Los principales hallazgos son:

- Existe una reducción en la capa granulosa de la circunvolución dentada de la formación hipocámpica (Jakob y Beckman, 1989; Arnold et al., 1991).

- Se observa una desorganización de las células piramidales en regiones anterior y medial del hipocampo (Altshuler et al., 1987; Conrad et al., 1991); así como un menor tamaño de las neuronas piramidales del hipocampo (Arnold et al., 1995; Zaidel et al., 1997).
- La densidad celular está disminuida en todas las áreas del hipocampo (Jeste y Lohr, 1989).
- La densidad neuronal es mayor en el córtex prefrontal dorsolateral; si bien el número total de neuronas parece no estar alterado (Pakkenberg, 1993), lo que indicaría un menor grosor cortical.
- El número de neuronas y células gliales en el núcleo talámico mediodorsal y núcleo accumbens está reducido (Pakkenberg, 1990; Danos et al., 1998; Popken et al., 2000).

La ausencia de gliosis es una importante observación común en la mayoría de estudios cerebrales postmortem en la esquizofrenia (p. ej., Arnold et al., 1996; Heckers, 1997). La gliosis es el tejido cicatricial del sistema nervioso central y denota inflamación previa o degeneración del sistema nervioso. Sólo en el cerebro fetal inmaduro puede tener lugar la pérdida neuronal sin presentar como secuela gliosis, la respuesta gliótica no ocurre hasta el final del segundo trimestre de vida in utero. La ausencia de gliosis parece ser una línea crítica en la evidencia de que las lesiones cerebrales en la esquizofrenia probablemente ocurren en la vida fetal (Harrison, 1999).

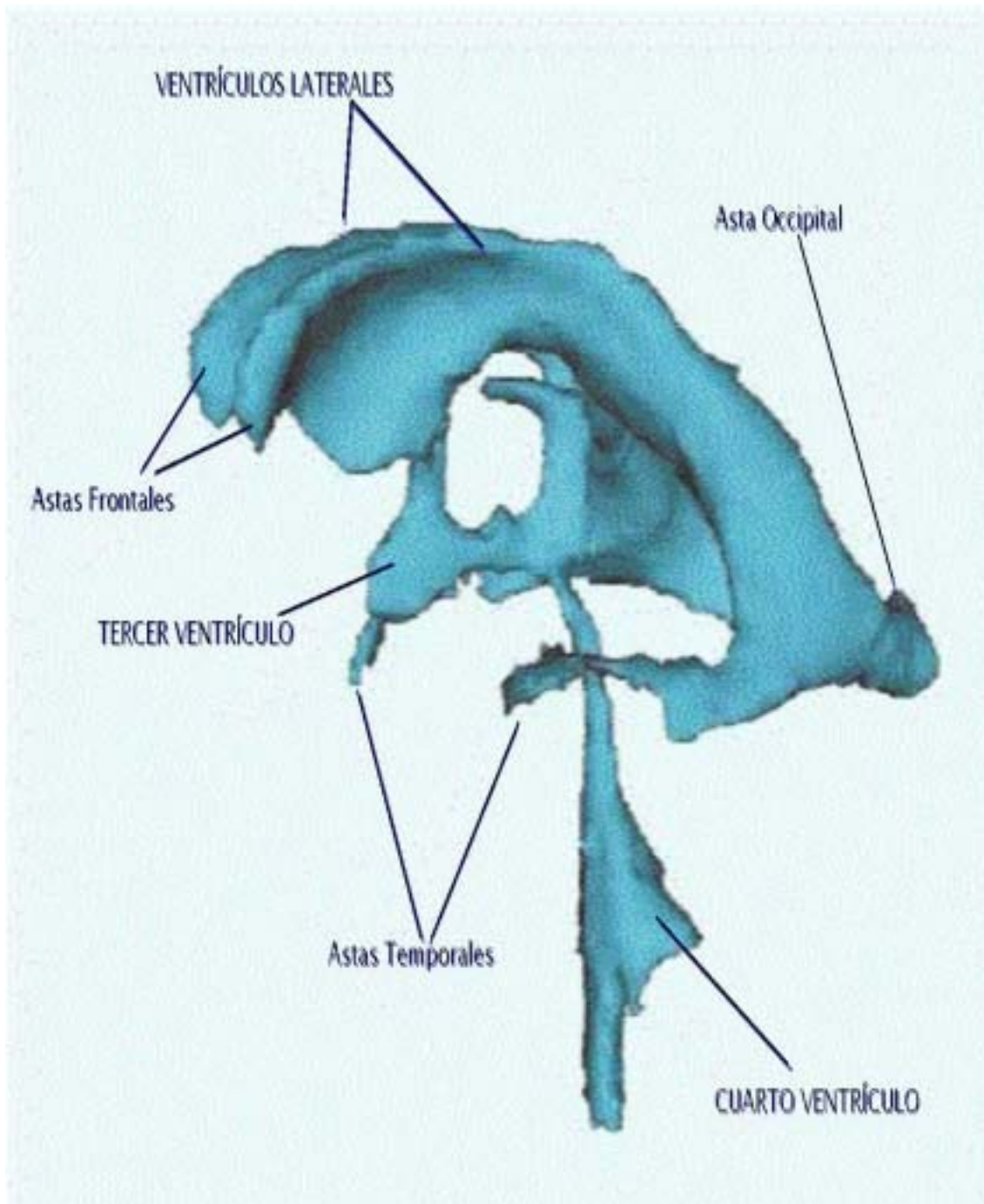
## **2. HALLAZGOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA ESTRUCTURAL EN LA ESQUIZOFRENIA**

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 giro parahipocámpico), el giro temporal superior, el lóbulo parietal (en particular el lóbulo parietal inferior y sus subdivisiones de giro angular y de giro supramarginal) y regiones cerebrales subcorticales incluyendo el cerebelo, los ganglios basales, el cuerpo calloso, el tálamo y el cavum del septum pellucidum (para revisión, ver Harrison 1999; Shenton et al., 2001; Lencz et al., 2001).

### **2.1 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 extensión o volumen) que en los controles. Esta dilatación ventricular ha sido descrita tanto para los ventrículos laterales (p.ej., Andreasen et al., 1990; 1994; Sanfilipo et al., 2000; Staal et al., 2000) como para el tercer ventrículo (p.ej., Degreef et al., 1992; Sanfilipo et al., 2000).

La dilatación de las astas temporales de los ventrículos laterales parece ser más prominente en el hemisferio izquierdo, es decir una exagera asimetría respecto a la normal l>D (p. ej., DeLisi et al., 1991; Shenton et al., 1992).



*Figura 1: sistema ventricular reconstruido a partir de cortes contiguos de RM de 1.5 mm.*



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 (Degreef et al., 1992)

## **2.2 Corticales**

### **2.2.1 *Lóbulo temporal***

#### ***Giro temporal superior***

Algunos estudios han señalado una reducción en el volumen del giro temporal superior, aunque esta reducción parece ser más evidente y consistente cuando se evalúa únicamente la sustancia gris de esta región (Shenton et al., 2001). Se ha descrito disminución en el volumen de la sustancia gris del giro temporal superior en pacientes de primer episodio en comparación a sujetos control (Hirayasu et al., 1998), así como en sujetos con diagnóstico de trastorno de personalidad esquizotípica medicados y no medicados (Dickey et al., 1999),

Barta et al. (1990) describen una reducción del 11% del volumen del giro temporal superior que correlaciona 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 del giro temporal superior estaba además fuertemente correlacionada con reducción en el volumen de la amígdala, hipocampo y giro parahipocampal. En este sentido, Wible et al. (1995) hallaron correlaciones entre la sustancia gris prefrontal del hemisferio izquierdo y el volumen de la amígdala, hipocampo, giro parahipocampal y giro temporal superior izquierdos. Flaum et al. (1995) describieron una correlación entre la sintomatología positiva y la reducción del volumen del giro temporal superior. Finalmente, Hollinger et al. (1999) hallaron una reducción del volumen del giro temporal superior derecho en pacientes 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 et al, 1994, 1997; Kwon et al., 1999; Hirayasu et al., 2000;). DeLisi et al (1994) diferencian 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 con los trastornos del pensamiento ( Rossi et al., 1994)

### **2.2.2 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 (Shenton et al., 2001). 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, giro parahipocampal y giro 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 correlación 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.

Goldstein et al. (1999) hallaron una reducción de un 7-15 % en el volumen del lóbulo frontal medial y regiones frontoorbitales derechas. Gur et al. (2000) describieron reducción de la sustancia gris en regiones dorsolaterales que iban de un 9% en hombres a un 11 % en mujeres. La reducción del volumen total de la región dorsolateral fue evidente sólo en los pacientes varones, mientras que una reducción del volumen orbitofrontal fue evidente sólo en las mujeres.

### **2.2.3 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 (Mesulam, 1990). Pearlson et al (1996), hipotetizaron que las anomalías del

córtex de asociación heteromodal constituirían el déficit primario de la esquizofrenia (Pearlson et al, 1996).

Los hallazgos en el córtex parietal, al igual que en el frontal son muy diversos (Shenton et al., 2001). Goldstein et al. (1999) evaluaron en un estudio varias subdivisiones del córtex parietal y hallaron reducciones volumétricas en el giro supramarginal además de reducción del lóbulo prefrontal, incluyendo el cíngulo anterior.

Respecto al análisis de las asimetrías cerebrales como posible sustrato de la esquizofrenia basado en un problema de lateralización, Nizniewicz et al. (2000) hallaron ausencia de la normal asimetría (izquierdo mayor que derecho) del giro 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 en pacientes varones.

## **2.3 Estructuras subcorticales**

### **2.3.1 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 (Keshavan et al., 1998; Corson et al., 1999).

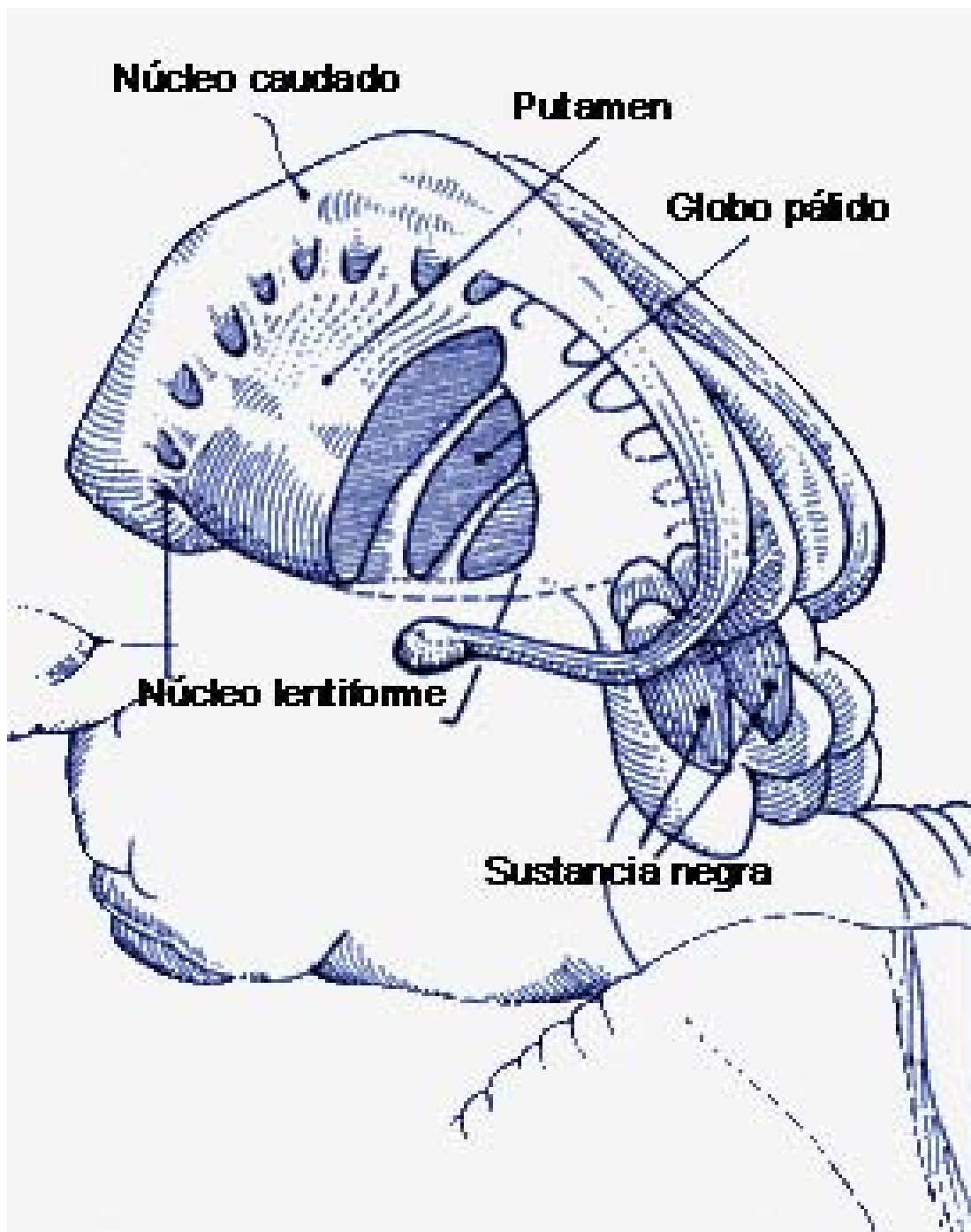


Figura 2: Esquema de los Ganglios Basales

### **2.3.2 Tálamo**

Andreasen et al. (1994) hallaron una reducción en el tamaño del tálamo en los pacientes con esquizofrenia. Este grupo de investigación opina 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-talámicas-corticales que sirve de nexo entre los lóbulos occipital y frontal. La reducción volumétrica del tálamo ha sido posteriormente replicada por otros investigadores (Heckers, 1997; Staal et al., 1998).

Jeste et al (1998) hallaron una correlación entre el tamaño del núcleo talámico y la edad de inicio, así como déficits 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) hallaron ausencia de la comisura intertalámica o masa intermedia y dilatación del tercer ventrículo en un grupo de pacientes de primer episodio. Meisenzahl et al. (2000), si bien no hallaron 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) hallaron un tamaño reducido del núcleo talámico en los pacientes con esquizofrenia en comparación con los sujetos control; además vieron que un mayor tamaño en el núcleo talámico y en el putamen correlacionaba con una mayor sintomatología positiva.

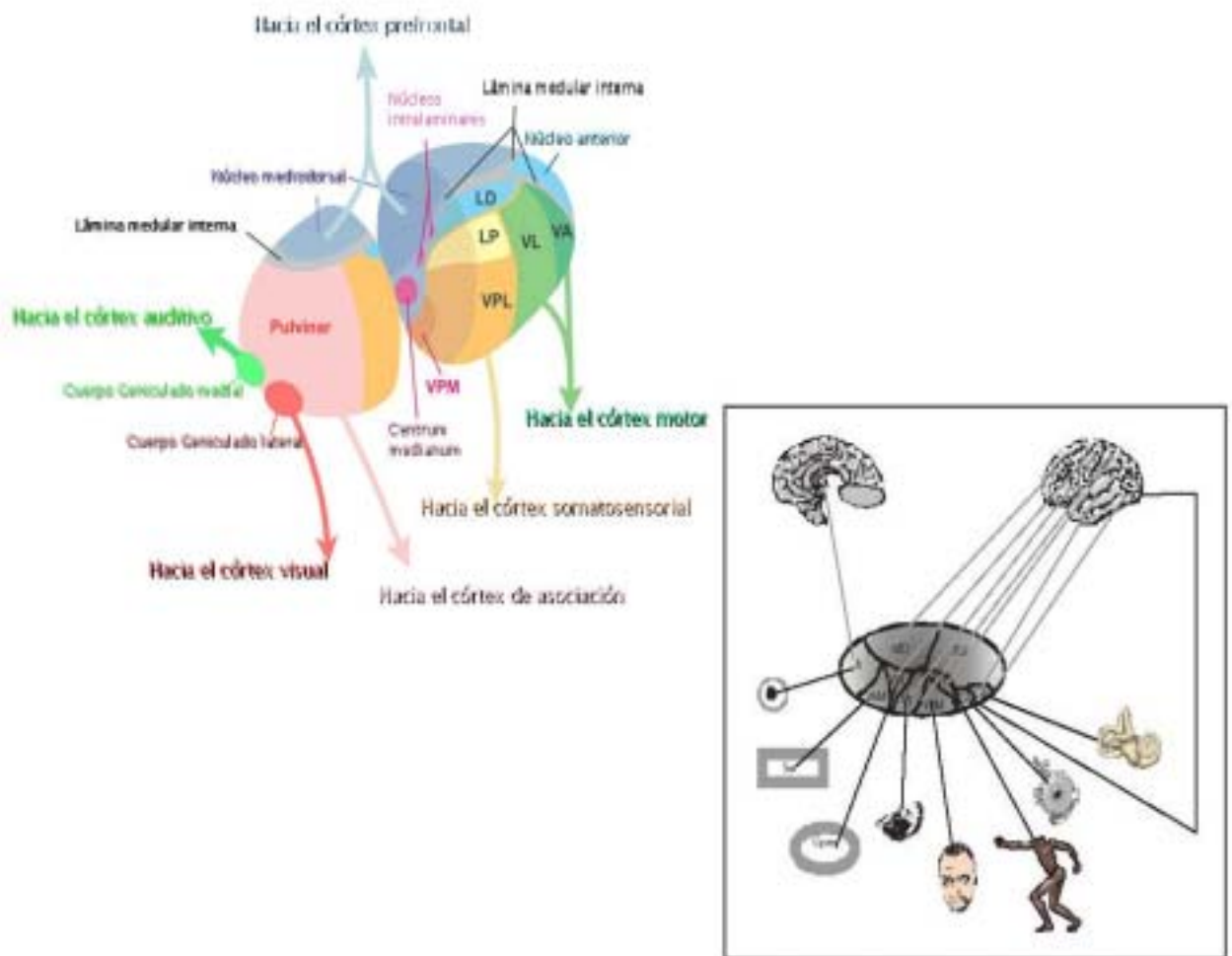


Figura 3: Núcleos y conexiones talámicas:

LD = Lateral Dorsal (o Dorsolateral)

LP= Lateral Posterior

VPL = Ventral Posterolateral

VL= Ventrolateral

VA= Ventral Anterior

VPM = Ventral Posteromedial

Finalmente, en los familiares de sujetos con esquizofrenia se ha hallado también un menor tamaño del tálamo en comparación con un grupo control (Staal et al., 1998)

### **2.3.3. Complejo amígdala- hipocampo**

Se ha descrito anomalías en estructuras del lóbulo temporal medial como la amígdala, el hipocampo y el giro hipocampal. La reducción volumétrica en el complejo amígdala hipocampo parece estar ya presente en los pacientes de primer episodio (Bogerts et al., 1990; Hirayasu et al., 1998). También en estas estructuras se ha observado un efecto de lateralización, en concreto una mayor atrofia del hemisferio izquierdo, particularmente en los pacientes varones (Barta et al, 1990; Bogerts et al., 1990; Breier et al., 1992; Shenton et al., 1992)

Suddath et al (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.

Estos estudios parecen indicar que los problemas en el neurodesarrollo posiblemente asociados a complicaciones in utero o en el parto, pueden contribuir a las anomalías estructurales observadas en el hipocampo en estos pacientes.

### **2.4 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.

En la esquizofrenia la VBM ha sido usada generalmente para investigar 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 para relacionar morfometría con 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.

Estos estudios han descrito decremento en densidad de sustancia gris en el giro frontal, córtex temporal e insular del hemisferio izquierdo (Wright et al., 1999; Paillère-Martinot et al., 2001; Wilke et al., 2001) hipocampo y giro parahipocámpico izquierdo de los pacientes (Paillère-Martinot et al., 2001; Wilke et al., 2001; Hulshoff et al., 2001), giro temporal, amígdala e ínsula del hemisferio derecho (Wright et al., 1999; Hulshoff et al., 2001;), tálamo y giro cingulado 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. Incremento del líquido cefalorraquídeo de los pacientes 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 el giro 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 cingulado anterior y de la cápsula interna derecha.



### **3. HALLAZGOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (RMf) EN LA ESQUIZOFRENIA**

La introducción de la técnica de resonancia magnética funcional (RMf) en la investigación neurofuncional, supuso la posibilidad de estudiar activación cerebral sin uso de agentes de contraste externos, ni dosis radiactivas. 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, debido a 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).

#### **3.1. Estimulación de las áreas corticales primarias sensoriomotoras**

##### ***3.1.1. 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.

Schoder et al. (1995) estudiaron una tarea de oposición para evaluar uno de los descritos como signos neurológicos “blandos” (*soft signs*) que han sido descritos como altamente prevalente 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. (Buckeley et al., 1995)

### **3.1.2. Estimulación visual simple**

Renshaw et al (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. Los autores interpretaron este hallazgo como una posible alteración en la red vascular del lóbulo occipital en el grupo de pacientes. Otra hipótesis alternativa fue una deficiencia primaria o iatrogénica de la capacidad oxidativa de las neuronas.

### **3.1.3. Estimulación auditiva**

David et al. (1996, 1999) hallaron que la activación cerebral en el córtex temporal superior y el giro 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. Estos autores hipotetizaron que las áreas activas durante las alucinaciones auditivas se saturarían y serían por lo tanto menos capaces que otras regiones corticales de dar una respuesta adecuada ante el habla externa.

Shergill et al. (2000[a]) llevaron a cabo un estudio con estímulos de habla interna y generación de habla interna a fin de identificar los correlatos neuronales subyacentes a tareas de autoescucha en pacientes con predisposición a las alucinaciones auditivas. En comparación al grupo control, los pacientes no mostraron diferencias en la generación de habla interna pero sí durante la tarea de “imaginación auditiva” en que debían imaginar frases dichas con su propia voz o con la voz de otra persona. En esta tarea imaginativa se halló un decremento en la activación en áreas implicadas con la autoescucha.

## **3.2 Tareas cognitivas**

### **3.2.1 *Fluencia verbal***

Yurgelun-Todd et al. (1996, 1994) llevaron a cabo un estudio de RMf durante tareas de fluencia verbal (generación de palabras versus cuenteo). En este estudio, evaluaron la activación, en sujetos control y pacientes, del córtex prefrontal y del giro temporal superior izquierdos; así como la conectividad funcional. La conectividad funcional se define como la activación o desactivación simultánea de regiones cerebrales (Roland, 1993). Sin embargo, esta simultaneidad de actividad neuronal no necesariamente representa la existencia de un circuito. En el estudio, la activación resultó mayor en el córtex prefrontal en los sujetos control. No hallaron diferencias significativas entre el número de palabras generadas.

### **3.2.2 *Memoria verbal***

En la evaluación de la memoria verbal se ha utilizado evocación verbal de listas de palabras y la producción de palabras. En ellas se ha observado que los pacientes con esquizofrenia no presentan el incremento normal de activación frontal que se observa en los sujetos control (Mitchell et al., 2001).

## **3.3. 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 giro parahipocampal 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 (Shergill et al., 2000[b]; Lennox et al., 2000).

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 donde 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 hipotetiza 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 (Frith et al., 1995; McGuire et al., 1995; Johns y McGuire, 1999; Shergill et al., 2000[a]). 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 disrupción de un proceso cognitivo (como podría ser la monitorización de verbalizaciones autogeneradas) más que como resultado de un foco epileptoforme en el córtex auditivo.

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 (Wright et al., 1996; David et al., 1995, 1996; Woodruff et al., 1996, 1997).

## **4. ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN LA ESQUIZOFRENIA**

### **4.1. Espectro de alteraciones cognitivas**

La aplicación de test neuropsicológicos a pacientes esquizofrénicos ha llevado a considerar la existencia de múltiples alteraciones neuropsicológicas en la esquizofrenia, alteraciones que corresponden a las descritas en neuroimagen estructural y funcional. Las alteraciones neuropsicológicas más frecuentemente referidas en la esquizofrenia son: memoria indicando disfunción temporal medial, atención, fluencia verbal, funciones ejecutivas indicando disfunción prefrontal dorsolateral.

En un estudio realizado en 1993 (Heinrichs y Award, 1993) en el que se analiza el perfil neuropsicológico de los esquizofrénicos mediante pruebas sensibles a las distintas regiones cerebrales en una muestra de 104 sujetos se detecta que la agrupación de 5 grupos es la óptima. El clúster 1 (n=24) comprende los sujetos que tienen únicamente una disfunción prefrontal, el clúster 2 (n= 16) los tienen un rendimiento normal, el clúster 3 (n=20) implica los sujetos con disfunción frontal y de los ganglios basales, el clúster 4 (n=25) abarca sujetos con déficits neuropsicológicos multifocales y el clúster 5 (n=19) consiste en pacientes con un déficit único en los ganglios basales. Los subtipos difieren en varias variables tales como edad, duración de la enfermedad, hospitalización y tratamiento.

*En este capítulo no trataremos los trastornos de la atención ya se detallaran en el capítulo 6 (pág. 68)*

### **4.2. Funciones cognitivas generales**

Para el estudio de las funciones cognitivas generales en la esquizofrenia se utilizó esencialmente el test de inteligencia de Wechsler en sus distintas versiones (WAIS, WAIS-R, WAIS III). En general se observan CI bajos, aunque muchos pacientes los tienen dentro de la normalidad. Los estudios en los que se compara el CI con grupos control correctamente apareados se observan diferencias significativas, a pesar que los CI de los pacientes esquizofrénicos estén en el rango normal (es decir,

puntuaciones medias superiores a 70 puntos, considerado éste como el umbral de la deficiencia mental).

Una cuestión fundamental en el estudio del CI en la esquizofrenia, es conocer si éste disminuye con el tiempo, o si los cambios en CI se deben a los efectos adversos de los neurolépticos u otros psicofármacos. En el primer caso, la disminución progresiva del CI en los pacientes sería compatible con una 'hipótesis neurodegenerativa' como base biológica del trastorno. Los estudios de revisión (Frith, 1992; Elliot y Sahakian, 1995) parecen concluir que el declive no es una constante y en el caso de darse, se observa en los primeros 5 años de la enfermedad. El hecho que el declive del CI en la enfermedad no sea un aspecto frecuente, siendo éste sin embargo estadísticamente inferior al de la población normal, indica que estamos ante un trastorno del neurodesarrollo y no una enfermedad neurodegenerativa. La disminución del CI no puede tampoco considerarse en sentido estricto, ya que las menores puntuaciones totales observadas en los pacientes podrían ser debidas a la afectación de algunos subtests que impliquen velocidad de procesamiento y que sean sensibles a los neurolépticos. Por ejemplo, el subtest de clave de números o el de cubos. A pesar de lo dicho hasta ahora, diversos trabajos evidencian que los pacientes crónicos tienden a presentar un CI más bajo que los pacientes en fases iniciales de la enfermedad. Estos resultados parecerían apoyar la hipótesis de la neurodegeneración, aunque podrían ser explicados por el hecho de que los datos puedan proceder de sesgos en la selección de las muestras ya que los pacientes crónicos hospitalizados son también los que presentan un peor pronóstico y ello podría ser debido a una mayor afectación cerebral estructural desde el inicio de la enfermedad.

#### **4.3. Alteraciones de la memoria.**

Las alteraciones de la memoria en la esquizofrenia no han sido un trastorno neuropsicológico excesivamente llamativo dado que las afectaciones son leves o moderadas y en general hace falta el uso de tests suficientemente sensibles para detectarlas.

En cualquier caso, el comportamiento en la vida cotidiana ligado a las dificultades de memoria no es comparable a la de un amnésico ni a la de un paciente afectado de enfermedad de Alzheimer o demencia similar. Así, los déficits de memoria episódica y

semántica no son excesivamente llamativos para los familiares ni para el clínico que atiende al paciente y no representan quejas subjetivas llamativas.

No obstante, los trastornos de memoria van ligados de forma clara a la presencia de la enfermedad, Goldberg et al. (1993), estudiaron 24 pares de individuos gemelos monozigóticos discordantes para la esquizofrenia y hallaron que los esquizofrenicos rendían peor que sus gemelos en diversas tareas de memoria: pares asociados, memoria lógica, memoria visual.

Sin embargo, a la luz de los actuales conocimientos neurobiológicos y psicobiológicos no puede hablarse de la memoria como una función neuropsicológica única ya que existen claras evidencias sobre disociaciones de memoria que están bien avaladas por estudios neuroanatómicos y neurofuncionales en diversos mamíferos incluyendo al hombre (Zola Morgan y Squire, 1993).

La disociación de memoria más admitida en la actualidad es la de memoria declarativa *versus* no-declarativa. La memoria declarativa sería la dependiente del hipocampo y la no-declarativa independiente del hipocampo, es decir aquella memoria que se halla preservada en sujetos que han sufrido una intervención quirúrgica bilateral del hipocampo o una intervención unilateral estando el hipocampo contralateral dañado. Este tipo de memoria es también resistente a patologías no quirúrgicas diversas que afectan bilateralmente el hipocampo (anoxia, encefalitis herpética, etc.).

La afectación de la memoria declarativa es consistente con las alteraciones estructurales halladas en los pacientes esquizofrénicos tanto en las investigaciones neuropatológicas *post mortem* (para una revisión, véase Harrison, 1999) como en los estudios *in vivo* mediante resonancia magnética estructural (RM) (Para una revisión, véase Shenton et al., 2001). La valoración neuropsicológica de esta memoria se puede llevar a cabo con procedimientos sencillos de aprendizajes de listas de palabras tales como el aprendizaje auditivo-verbal de A. Rey, los pares asociados de las baterías de memoria de Wechsler (WMS), la prueba *California Verbal Learning Test*, o también con la evocación a corto u largo plazo de historietas como las incluidas en la prueba de memoria lógica de la batería WMS.

Las disfunciones neuropsicológicas en la esquizofrenia están presentes desde el inicio de la sintomatología psicótica, o incluso antes. Los pacientes después del primer episodio y sin tratamiento tienen ya déficit en memoria verbal, atención y velocidad de procesamiento mental. El déficit de memoria verbal no es atribuible al de atención. Los pacientes sin medicación pero que han sido previamente tratados tienen además

alteraciones de memoria visual y de velocidad motora (Saykin et al. 1994). Ello indica que en un primer momento existe una alteración temporal derecha y posteriormente se añaden disfunciones estriatales. La afectación neuropsicológica en la esquizofrenia no se explica por la edad del paciente, por la edad de inicio o la duración de la enfermedad, lo cual indica que la esquizofrenia produce un déficit cognitivo no progresivo similar para distintos subgrupos (inicio precoz o tardío) (Heaton et al., 1994).

En cualquier caso, los estudios con pacientes, indican que su afectación del cociente de memoria es superior al del cociente de inteligencia, patrón de resultados neuropsicológicos que es parecido al de la amnesia (McKenna et al., 1990). En una reciente revisión de la literatura Weiss y Heckers (2001) sintetizan los hallazgos en memoria de la siguiente forma:

- A pesar de que la esquizofrenia está asociada a un amplio espectro de disfunciones cognitivas, los déficits en memoria están especialmente pronunciados.
- Los déficits de memoria declarativa son los más consistentes y llamativos. La memoria no declarativa incluyendo el *priming* perceptivo y la memoria procedimental aparecen relativamente intactos.
- En el ámbito de la memoria declarativa parece haber tanto un déficit en memoria episódica como semántica aunque existe mayor evidencia para el primer tipo.
- La evocación está más afectada que el reconocimiento.
- Las alteraciones de la evocación se han atribuido a problemas en la organización semántica respecto a la codificación o problemas en las estrategias para la evocación de la información consolidada.
- Los déficits de memoria no son atribuibles sólo a la falta de motivación, la distraibilidad relacionada con los síntomas positivos o los efectos de los fármacos.
- La disfunción en memoria verbal es el mejor predictor del funcionamiento social.



Las disfunciones de memoria a veces han sido atribuidas a la propia disfunción frontal debido a que los pacientes con lesiones frontales tienen alteraciones en evocar la información por falta de estrategias adecuadas. A este tópico clásico hay que añadirle evidencia reciente de estudios de neuroimagen en los que se observa una clara activación prefrontal durante la evocación de episodios (Lepage et al., 2000).

Tanto la afectación prefrontal como la disfunción del córtex temporal medial podrían ser responsables del defecto de memoria declarativa. Algunos autores sugieren como causante del déficit de la memoria la desconexión entre el córtex prefrontal y diversas regiones que desempeñan un papel básico en el aprendizaje y memoria tales como el hipocampo, el tálamo y el cerebelo (Weiss y Heckers, 2001).

Un trastorno de memoria no-declarativa ligado directamente a las disfunciones prefrontales es el de memoria de trabajo. En las baterías neuropsicológicas clásicas, la memoria de trabajo se evalúa mediante los dígitos inversos, más concretamente la diferencia entre dígitos directos o dígitos inversos. También supone memoria de trabajo la realización de subtests de la escala de Wechsler que supongan manipulación mental de la información o cálculo mental, tal como el subtest de Aritmética. Los pacientes esquizofrénicos tienen alteraciones de la memoria de trabajo de tipo espacial puesta en evidencia mediante diseños similares a los usados en macaca mulata que activan las neuronas del cortex prefrontal dorsolateral, en concreto el área 46 (Keefe et al., 1995).

Aunque tal como hemos mencionado anteriormente existen menos evidencias sobre la alteración de la memoria procedimental, se ha podido constatar una alteración en el aprendizaje del rotor de persecución, lo cual es sugerente de disfunciones de los ganglios basales (Granholm et al. 1993; Schwartz et al., 1996).

#### **4.4. Disfunciones ejecutivas y otros trastornos frontales**

La propia clínica de la esquizofrenia, en especial los síntomas negativos, sugiere una disfunción del lóbulo frontal. La hipótesis de la hipofrontalidad en la esquizofrenia, que tuvo su máximo apogeo en la década de los 70, procede de las observaciones clínicas, de los hallazgos neuropsicológicos y de los primeros estudios de neuroimagen realizados con flujo sanguíneo cerebral. De hecho, los datos iniciales de hipofrontalidad no han sido posteriormente confirmados, e incluso se ha hablado de hiperfrontalidad en episodios agudo. Los estudios neuropsicológicos han evidenciado

problemas en la solución de test clásicamente alterados en sujetos con lesiones frontales y las alteraciones en estas pruebas parecen ser independientes de la cronicidad, y del tratamiento. Los datos neuropsicológicos de déficit frontales son además consistentes con el hallazgo de trastornos en los movimientos oculares y con los hallazgos de neuroimagen estructural: dilatación del surco principal, disminución del volumen del lóbulo frontal y disminución del grosor cortical. También son consistentes con los recientes datos sobre espectroscopia por resonancia magnética en los que se observa una disminución de la concentración de N-acetil aspartato (NAA), que parece ser un marcador neuronal. No obstante, los datos de neuroimagen funcional no son tan evidentes. En concreto, los estudios en situación de reposo no han podido hallar una hipofrontalidad en pacientes esquizofrénicos. Por otro lado, esta hipofrontalidad sí parece un hecho consistentemente observado en los estudios de activación (Weinberger y Berman, 1996).

El término función ejecutiva se refiere a un conjunto de procesos cognitivos que deben coordinarse para conseguir éxito en la ejecución de tareas complejas. Implica esencialmente planificación, generación de estrategias, monitorización de la ejecución, repaso y valoración de las estrategias elegidas, capacidad de cambio y cese de una determinada conducta. El término funciones ejecutivas se ha usado de forma abusiva a veces como sinónimo de funciones frontales, pero esto es un error ya que hace referencia únicamente a algunas de las funciones de ciertas regiones del córtex prefrontal dorsomedial, y en todo caso, requiere parte de las funciones del córtex orbital medial. Cabe pues considerar que no todas las funciones prefrontales son ejecutivas. Por ejemplo, la memoria de trabajo, o la fluencia verbal (capacidad de generar palabras bajo consigna fonética o semántica) son funciones prefrontales dorsolaterales pero no son ejecutivas.

En realidad, para valorar el déficit de función ejecutiva en un paciente esquizofrénico, al igual que ocurre con los pacientes con lobectomías frontales, haría falta convivir con él varios días para apreciar este tipo de trastorno ya que, tal como observaba Lhermitte (1986), si bien el déficit frontal se puede evidenciar en el quehacer diario, en ocasiones resulta difícilmente objetivable mediante exploraciones neuropsicológicas, aunque se utilicen pruebas específicas a tal efecto. Sin embargo, y teniendo en cuenta las limitaciones típicas de la exploración neuropsicológica que comporta la alteración del córtex prefrontal, cabe mencionar que existen diversos test putativamente

prefrontales, que en parte valoran la función ejecutiva y que son sensibles a los déficits cognitivos de los pacientes esquizofrénicos. Entre los más usados mencionaremos el clásico test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST) y el test de la torre de Londres. El test de Wisconsin tiene versiones manuales y versiones computarizadas. En el clásico test se pide al sujeto que clasifique las tarjetas según le parezca teniendo tres posibilidades perceptivas de clasificación (color, forma y número). El paciente debe adivinar vía refuerzo positivo o negativo que tipo de clasificación le está requiriendo el examinador. Debe tener además la flexibilidad de cambiar según varían las reglas del juego, ya que tras 10 aciertos el examinador cambia el criterio sin otra advertencia que el reforzar negativamente. La correcta ejecución del test requiere pues, capacidad de cambio, adaptación al medio y sensibilidad al refuerzo. Los pacientes esquizofrénicos, en especial los crónicos tienen importantes dificultades en realizar la tarea tanto en el número de categorías correctas alcanzadas, como en el número de errores perseverativos. Estas dos variables parecen tener una significación distinta respecto a las zonas cerebrales malfuncionantes. El número de categorías se relaciona esencialmente con el córtex dorsolateral izquierdo mientras que el número de errores perseverativos (falta de capacidad de cambio y sensibilidad al refuerzo) con disfunciones prefrontales mediales. Las alteraciones en esta tarea pueden ser tan graves que los pacientes no mejoren incluso cuando se les explican las reglas del juego y se les menciona el tipo de categorías existentes (Weinberger y Berman, 1996). Los estudios con neuroimagen funcional han demostrado que los pacientes esquizofrénicos muestran una activación cerebral similar a la de los controles cuando realizan pruebas de inteligencia tales como el test de las matrices progresivas de Raven (que supone la activación del córtex asociativo posterior), sin embargo, muestran patrones de hipoactivación prefrontal cuando están realizando el test de Wisconsin.

Otro test que podemos considerar de función ejecutiva en cuanto supone capacidad de planificación es el denominado test de la Torre de Londres, diseñado por Shallice en 1982. Esta prueba está inspirada en otra parecida llamada Torre de Hanoi, que requiere a los sujetos mover discos de color en unos palos para conseguir una posición final a partir de una posición inicial, siempre siguiendo unas reglas preestablecidas (se debe mover sólo un disco al mismo tiempo y un disco de mayor tamaño nunca puede ir encima de uno menor). La torre de Hanoi consta de diferentes versiones en función del número de discos empleados, siendo las de 3 y 4 discos las más utilizadas. Los problemas de 3 discos suponen 7 movimientos para su correcta

resolución, la de 4 discos supone 15 movimientos y no se puede solucionar únicamente con planificación previa sino que requiere ensayo-error y la consiguiente realización de movimientos. Ello comporta que tenga un componente de memoria procedimental. El paciente esquizofrénico difiere más del control en la torre de 3 discos que en la de 4 sugiriendo un mayor trastorno de planificación que de capacidad de aprendizaje procedimental (Goldberg et al., 1990).

Cuando a las baterías clásicas que implica diversas modalidades de la función ejecutiva clásicas (Wisconsin, Torre de Londres) se les añaden tareas que suponen funciones de memoria de trabajo, el 94% de los pacientes esquizofrénicos muestran algún tipo de disfunción prefrontal (Morice y Delahunty, 1996).

Algunos tests neuropsicológicos denominados frontales se pueden alterar como consecuencia de las disfunciones de los ganglios basales que lógicamente alteran el normal funcionamiento de los circuitos fronto-estriatales.

Por ejemplo, los pacientes esquizofrénicos que presentan discinesias tardías tienen mayor afectación de funciones cognitivas frontales que los que no las presentan (Waddington et al., 1995). Por otro lado, la presencia de signos blandos sugiere una disfunción frontoestriatal. Los pacientes que presentan estos signos blandos tienen peor rendimiento en tareas que suponen velocidad o coordinación motora; rinden peor en el Purdue Pegboard, el Test de los trazados (Flasman et al., 1996)

## 5. LA ATENCIÓN

### 5.1. Aspectos conceptuales

La cantidad de información exterior a la que continuamente nos vemos sometidos excede la capacidad del sistema nervioso para poder procesarla por completo, es necesario que exista un mecanismo neuronal regulador que seleccione y organice las percepciones para una efectiva "recepción" (Mesulam, 1985; Desimone y Duncan; 1995; Esteve-González et al., 1997). Este mecanismo regulador es la atención, que además de regular la entrada de información, estaría también implicada en el procesamiento de la misma (Cooley y Morris, 1990). Según Mesulam (1985), los aspectos que caracterizarían una correcta capacidad atencional serían la orientación, la exploración, la concentración o la vigilancia; mientras que la distraibilidad, la impersistencia, la confusión y la negligencia evidenciarían sus déficits.

La atención es un proceso neurocognitivo que precede a la percepción, a la atención y a la acción. Sin la atención no podrían darse la memoria o el aprendizaje. Muchas patologías neurológicas, como los traumatismos craneoencefálicos, procesos neuroinfecciosos y procesos neurodegenerativos, se acompañan de un trastorno de la atención. En psicopatología son frecuentes los trastornos de la atención en cuadros de heminegligencias, trastornos evolutivos de la atención (con o sin hiperactividad) y cuadros psiquiátricos como la depresión o la esquizofrenia (Esteve-González et al., 1997). En este último marco, el de la esquizofrenia, se destaca el trastorno atencional incluso como una característica intrínseca que ha llevado a algunos autores a hipotetizar la implicación de la disfunción atencional como un factor etiopatogénico de la enfermedad (Posner y Petersen, 1990; Cornblatt et al., 1992). En este sentido, Cornblatt y Keilp (1994) plantearon que un déficit atencional crónico podría ocasionar un déficit en el procesamiento de la información del entorno, de manera que el esfuerzo continuado de iniciar o mantener las relaciones interpersonales originarían un elevado grado de estrés que exacerbaría la sintomatología esquizofrénica.

## **5.2 Neuroanatomía de la atención**

Según Mesulam (1990) la atención está integrada por componentes perceptivos, motores y límbicos. Ello supone que el sustrato neuroanatómico y neurofuncional implica estructuras como el sistema reticular activador, núcleos talámicos, sistema límbico, ganglios basales, córtex parietal posterior y córtex prefrontal. Posner y Petersen (1990) proponen la existencia de una extensa red de conexiones corticales y subcorticales cuya interacción podría explicar diferentes componentes de la atención

Heilman et al. (1980, 1986), enfatizaron el papel regulador del hemisferio derecho sobre la atención, apoyados en la observación de que, si bien cada hemisferio regula su propia activación, el hemisferio derecho podría ejercer una mayor activación sobre el izquierdo que la que este último haría sobre el derecho. Los hemisferios cerebrales parecen tener una diferente especialización en la regulación atencional, destacando el papel del hemisferio derecho (Stefanatos y Wassertein, 2001). En esta línea, se ha descrito la base reguladora de la atención como subyacente al sistema frontoestriatal del hemisferio derecho, sobre todo a través de las vías noradrenérgicas y, en menor medida, las serotoninérgicas. El hemisferio izquierdo, a su vez, actúa mediante vías dopaminérgicas y, minoritariamente, colinérgicas. De este modo, a través de las vías noradrenérgicas, el hemisferio derecho tiene mayor capacidad que el izquierdo para regular la atención selectiva (Cooley y Morris, 1990).

Analizando los tipos de atención que tienen una comprobada base neurocientífica, se han descrito diversos tipos de atención que están regulados por tres sistemas cerebrales interrelacionados. Estos sistemas pueden ser explorados clínicamente por diferentes pruebas neuropsicológicas (Posner y Petersen, 1994; Estévez-González et al., 1997).

El primero de estos sistemas es el que Posner y Petersen (1990) denominan “de arousal” o alerta neurofisiológico. Integra la atención más básica o primaria y está regulado por el sistema reticular activador y sus conexiones talámicas, límbicas, frontales y de ganglios basales. Este sistema regula la atención tónica o difusa, lo que denominaríamos como “consciencia”. Su disfunción ocasiona déficits (estados confusionales), ausencia (estados comatosos), o exceso (hipervigilancia

farmacológica). La atención de arousal corresponde a un estado de eficiencia para el procesamiento de información y/o la emisión de una respuesta. Se ha distinguido dos grados diferentes de arousal o alerta, un grado generalizado y un grado más específico, que han recibido diferentes denominaciones como tónico/fásico, difuso/selectivo, primario/secundario y matriz/vector respectivamente (Mesulam, 1985). La atención más básica hace referencia a la que Mesulam (1985) designa como “atención matriz” o “atención estado”.

El segundo sistema es el denominado “sistema de atención posterior” o de atención selectiva o de exploración de la información del entorno (Posner y Petersen, 1990). Es el que nos permite orientarnos hacia los estímulos, localizarlos. Su correlato fisiológico se localizaría en zonas del córtex parietal posterior (con predominio del hemisferio derecho), el núcleo pulvinar lateral del tálamo y el colículo superior. Específicamente el núcleo pulvinar está implicado en la supresión de los estímulos irrelevantes y potenciación de los significativos. El córtex parietal posterior está implicado en la atención de desplazamiento, es decir, la orientación voluntaria hacia la localización de interés (Posner y Dehaene, 1994; Corbetta et al., 2000). Respecto a las diferencias hemisféricas, el córtex parietal posterior izquierdo controla la atención perceptiva del hemicampo espacial contralateral, mientras que el córtex parietal posterior derecho controla ambos hemicampos (Posner y Driver, 1992; Corbetta et al., 1993; Posner y Dehaene, 1994). La relevancia del hemisferio derecho en la atención está avalada por la observación de una mayor gravedad de la heminegligencia tras lesión del hemisferio derecho (Posner y Petersen, 1990; Posner y Dehaene, 1994). De este sistema atencional posterior dependen los tipos clínicos de “atención del desplazamiento”, “atención selectiva espacial” o “atención serial” (Esteve-González et al., 1997).

El tercer sistema es el “sistema atencional anterior”, que nos proporciona la capacidad de atención deliberada o atención ejecutiva (más que meramente perceptiva), es la que probablemente causa la sensación subjetiva del esfuerzo mental de atención (editorial entrevista a Posner, 1996). Este tercer sistema estaría integrado por zonas del cíngulo anterior, prefrontales dorsolaterales y el núcleo caudado. Igualmente el predominio es del hemisferio derecho. Algunos autores destacan el cíngulo anterior designándolo como subsistema atencional medial (Pardo et al., 1991). Este área está implicada también en la atención visual dirigida a la acción (Petit et al., 1995). Ello

supone que este sistema atencional está estrechamente ligado al sistema atencional posterior a través de sus conexiones con el córtex parietal superior y córtex prefrontal dorsolateral. El sistema atencional posterior equivaldría a lo que Mesulam (1985) designa como “vector de atención”, debido a su regulación de la dirección y el objetivo atencional dentro de los espacios conductuales relevantes. También corresponde al concepto de atención dirigida a la acción postulada por Tim Shallice (Junqué y Barroso, 1994). De este sistema atencional anterior dependería la integridad de las categorías clínicas de “atención dividida”, “atención de preparación”, “inhibición” y “atención sostenida”. Su disfunción daría lugar, entre otros síntomas, a perseveraciones, distractibilidad o trastornos de vigilancia o de concentración (Esteve-González et al., 1997).

### **5.3 Evaluación neuropsicológica y neurofuncional**

#### ***5.3.1. Test de Stroop***

En neuropsicología clínica y experimental, se han desarrollado varios test, pruebas, o paradigmas neuropsicológicos para evaluar diferentes aspectos clínicos de la atención (Cabeza y Nyberg, 2000). Por ejemplo, la propiedad inhibitoria atencional que nos permite el control de respuestas automáticas o naturales para llevar a cabo otras tareas menos espontáneas ha sido clásicamente evaluada mediante pruebas tipo test de Stroop.

El test de Stroop es una herramienta neuropsicológica ampliamente utilizada en la detección de problemas neurológicos cerebrales que comprometen la atención y por lo tanto es de amplio uso en el ámbito neurológico, neuroquirúrgico y neuropsiquiátrico (McLeod, 1991). En la práctica clínica neuropsicológica, habitualmente se utiliza el test de Stroop en la versión de papel y lápiz, de Golden (1978). En el ámbito de la investigación neuropsicológica se han introducido múltiples variantes, denominadas genéricamente paradigmas Stroop. La principal variante ha sido la introducción de versiones computarizadas. Otras propuestas interesantes son la introducción de una variante numérica, la “Counting Stroop” (Bush et al., 1998; 1999), y una variante emocional, “Emotional Counting Stroop”, especialmente pensada para pacientes psiquiátricos (Whalen et al., 1998).



John Ridley Stroop desarrolló este test en 1935 para facilitar el estudio de la relación entre la denominación de colores y la lectura de palabras. Stroop (1935) había hipotetizado que, el hecho de que la denominación de colores siempre fuera más lenta que la lectura de palabras en los adultos que sabían leer, era debido a que los colores estaban asociados a una variedad de respuestas conductuales mientras que las palabras sólo estaban asociadas a la lectura.

El “efecto de interferencia Stroop” se describe como el fenómeno de disminución en la velocidad de identificación de colores; fenómeno que se produce cuando el sujeto debe nombrar el color de la tinta con que están escritos los nombres de unos colores cuyo significado nunca coincide con el color con el que están escritos (p. ej. el sujeto debe decir “rojo” ante la palabra “verde” escrita en tinta de color rojo).

Algunos estudios neuropsicológicos han demostrado que el efecto Stroop se produce como consecuencia de interferir el proceso verbal. Parece que los estímulos Stroop activan un proceso automático de respuesta verbal que interfiere con el nombramiento de los colores, aprendido conscientemente. Las teorías actuales sobre este fenómeno enfatizan la interferencia que se produce al tener que inhibir el proceso automático de lectura ante la denominación de colores, tarea que requiere un mayor esfuerzo atencional por parte del sujeto. La palabra escrita en color suscita una respuesta verbal automática que requiere muchas de las funciones neuropsicológicas que son necesarias para nombrar los colores. La lámina donde se da la interferencia de Stroop mediría, básicamente, la capacidad del individuo para separar los estímulos y dar una respuesta correcta ante dos condiciones conflictivas (McLeod et al., 1991).

Los estímulos del test de Stroop afectan, en un nivel básico, a la capacidad del sujeto para clasificar información de su entorno y reaccionar selectivamente a esa información; que corresponde a procesos de atención reguladora y deliberada. Esta herramienta sería considerada como útil evaluadora de los aspectos ejecutivos de control atencional, ya que requiere un mayor esfuerzo atencional que la mera atención a uno u otro atributo de los estímulos (Banich et al., 2000).

Las evaluaciones llevadas a cabo mediante técnicas de imagen funcional (PET, RMf) han puesto de manifiesto la importancia del cíngulo anterior y de regiones relacionadas en la ejecución de la prueba de Stroop (Pardo et al., 1990,1991; Bench et al., 1993; Vendrell et al., 1995; Peterson et al., 1999; Pujol et al., 2001), hay

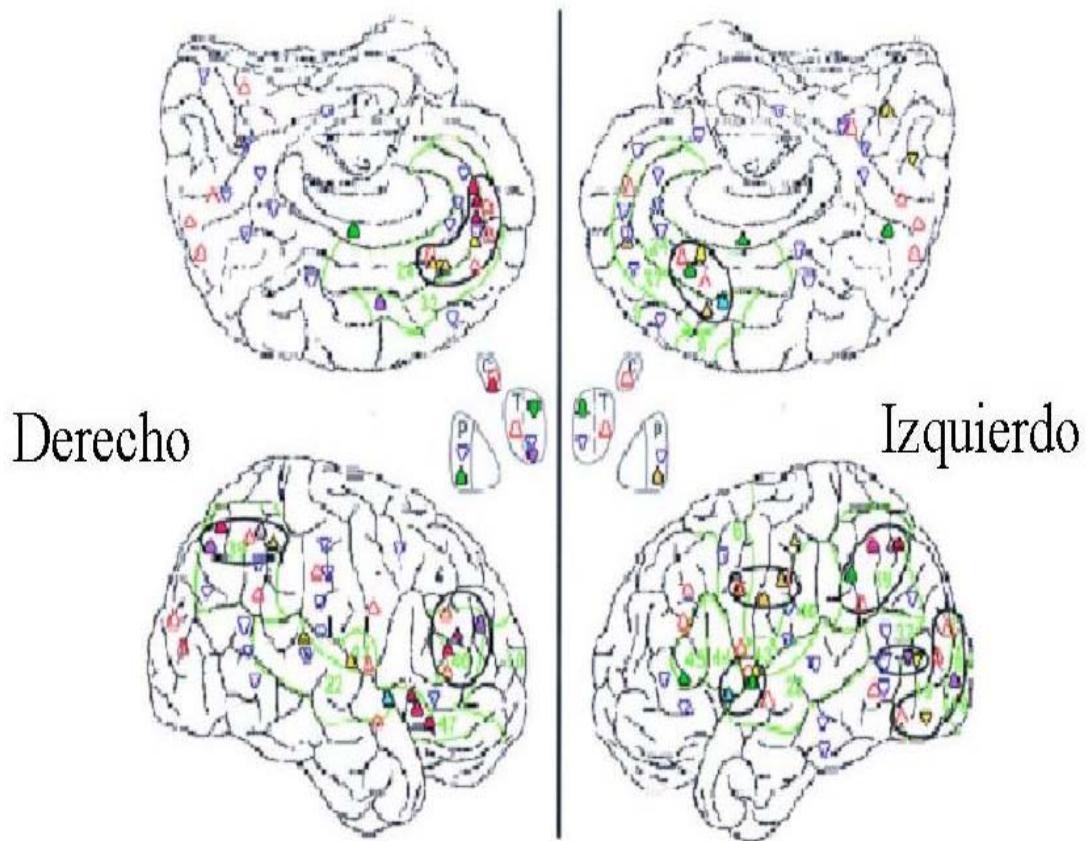
autores que incluso se refieren al cíngulo anterior como un subsistema atencional medio (Pardo 1991).

Sin embargo, la activación del cíngulo anterior podría no ser consistente en los estudios neurofuncionales con tareas de Stroop (Taylor et al, 1997; Salgado-Pineda et al., 2002), por lo que se ha discutido su relevancia en la resolución del conflicto de interferencia del paradigma de Stroop . Carter et al. (1998, 2000, 2001) en estudios de RMf con diseño “event-related” usando el test de Stroop y estímulos de atención sostenida, postularon que el cíngulo anterior realizaría una función evaluativa de modo que su activación reflejaría el grado de conflicto de una respuesta y no la interferencia per se. En este sentido, MacDonall et al. (2000) usando igualmente un diseño event-related con RMf y Stroop concluyeron que el cíngulo anterior estaría implicado en un proceso evaluativo sobre la necesidad de ajustar el control atencional para la correcta ejecución en el test. El córtex prefrontal sería el área que mediaría dicho control.

En otros estudios se ha otorgado al cíngulo anterior un papel de selección, preparación y ejecución de respuestas motoras determinadas por el córtex prefrontal lateral (Paus et al. 1993, 1998).

Algunos autores proponen una mayor implicación del cíngulo anterior en el grado de conflicto de la respuesta más que en la propia interferencia que el test supone. (Zysset et al., 2001; van Veen et al., 2001).

Tomados en conjunto, estos estudios indicarían la adecuación de distinguir funcionalmente diferentes partes del cíngulo anterior (Bush et al., 1998; Pujol et al., 2001). El cíngulo anterior estaría relacionado funcionalmente con diversas regiones cerebrales; estas redes neuronales darían lugar a múltiples subsistemas atencionales que contribuirían diferentemente en la ejecución de pruebas como el test de Stroop. La orientación topográfica de estos subsistemas resultaría en un modelo donde las funciones sensoriales, de *working memory* y de vigilancia estarían ubicadas en la zona más rostral del cíngulo anterior. Localizadas de forma progresivamente más caudal, estarían la selección de respuesta, la planificación motora y la respuesta motora. El cíngulo anterior sería una región de control e integración de la actividad de estos subsistemas (Peterson et al., 1999)



- |   |  |
|---|--|
| Peterson et al, 1999 (incongr vs congr) | Carter et al, 1999 (incongr vs neutral)          |
| Pardo et al, 1990 (incongr vs congr)    | Bench et al, 1993 (incongr vs aspas coloreadas)  |
| Carter et al., 1999 (incongr vs congr)  | George et al, 1994 (incongr vs aspas coloreadas) |
| Bench et al, 1993 (incongr vs neutral)  | Taylor et al, 1997 (incongr vs congr)            |

Figura 4: Comparación de activaciones con estudios de Stroop. Las regiones comúnmente activadas en varios estudios están rodeadas por un círculo (Peterson et al., 1999)

La atención selectiva ha sido evaluada mediante estudios neurofuncionales que tienen en común la presentación de una larga serie de estímulos. Lewin et al. (1998) realizaron un estudio de RMf con una tarea visual de vigilancia que había sido utilizada previamente por Pardo et al. (1991) en estudios de PET. Los resultados en ambos casos mostraron activación, predominantemente lateralizada en el hemisferio derecho, en las áreas prefrontal y parietal. Coull et al. (1996) usando el RVIP (rapid visual information processing) en un estudio mediante PET, concluyeron que sus datos eran consistentes con la existencia de una red fronto-parietal como sustrato para la atención sostenida. En este mismo estudio, los autores hallaron desactivación en el córtex auditivo, congruente a la observación de que la atención selectiva hacia una modalidad sensorial correlaciona con la inhibición de regiones asociadas a otras modalidades.

### **5.3.2. El paradigma CPT (Continuous Performance Test)**

El Continuous Performance Test no es una única medida, sino una familia de medidas que comparten unas características:

- presentación rápida de una larga serie de estímulos
- requerimiento por parte del sujeto de responder cuando una presentación, o una secuencia de presentación, determinada ocurra en la serie
- baja probabilidad (generalmente sobre el 20 %) de que la presentación aparezca

Los estímulos se presentan normalmente de manera visual, aunque existen versiones auditivas del CPT (Cohen et al, 1998). La presentación rítmica constante que no está bajo control del sujeto parece ser una característica crítica en las tareas CPT usadas habitualmente (Cornblatt y Keilp, 1994)

En la versión original, el CPT consistía en series de letras que se presentaban durante 10 minutos. Esta versión estaba compuesta por dos tareas de diferente dificultad. En la primera de ellas, el sujeto debía responder cuando aparecía la letra X; en la segunda, de mayor dificultad, debía responder ante la X sólo si aparecía precedida por la letra A. Estas dos tareas se denominaron X CPT y AX CPT respectivamente. (Cornblatt y Kelip, 1994)

A finales de los años sesenta e inicios de los 70, al aplicar el CPT a estudios con pacientes esquizofrénicos, diversos investigadores hallaron un déficit en la tarea, en comparación tanto a otros grupos de pacientes como a su propio funcionamiento en otras medidas como el *Digit Symbol Substitution Test*. Esta disfunción fue descrita ya entonces como específica de la esquizofrenia más que como disfunción propia de psicopatología general y específicamente referida a la atención más que a un déficit global de funcionamiento (Orzack y Kornetsky, 1966, 1971; Orzack et al, 1967).

Las versiones clásicas X y AX del CPT evolucionaron para conseguir procedimientos suficientemente difíciles para poblaciones no-psicóticas. Algunas de las versiones que surgieron incluían distractores visuales y/o auditivos (Wholberg y Kornetsky, 1973). De las versiones alternativas desarrolladas, las dos que han tenido una mejor acogida en la investigación sobre esquizofrenia son la de estímulos degradados (*Degraded Stimulus, DS-CPT*), desarrollada por Nuechterlein, en 1983 y la versión de pares idénticos (Identical Pairs; CPT-IP), desarrollada en el transcurso del New York High-Risk Protect (NYHRP) por Cornblatt y Erlenmayer-Kimling (Erlenmayer-Kimling y Cornblatt, 1987, 1992).

En la variante DS-CPT se mantiene el formato básico de la versión X CPT (el sujeto debe responder ante un estímulo determinado), pero con la dificultad añadida de que los estímulos están degradados y por lo tanto aparecen borrosos (Nuechterlein, 1983).

El CPT-IP modificó, además de la complejidad de los estímulos, la definición de las presentaciones ante las que el sujeto debe responder (presentaciones “diana”). En el CPT-IP una presentación diana fue definida como el segundo estímulo en algún par de estímulos idénticos. El sujeto debería guardar cada estímulo presentado en la memoria de trabajo hasta que pudiera compararlo con el inmediatamente siguiente (Cornblatt y Keilp, 1994; Laurent et al., 1999).

En el curso del NYHRP se administraron dos precursores del CPT-IP, los naipes CPT, donde se introdujo la definición de pares idénticos usando como estímulos imágenes de naipes (Rutschmann et al., 1977); y los doble dígitos CPT, donde se aplicó la consigna de doble par usando como estímulos los tradicionales números de dos dígitos (Friedman et al., 1981; Rutschmann et al., 1986). La versión definitiva del CPT-IP se desarrolló incorporando características de estos dos precedentes, pero aumentando la dificultad. De esta manera el CPT-IP quedó constituido por dos juegos

independientes de estímulos complejos: formas sin sentido y números de cuatro dígitos (Cornblatt et al., 1988).

### ***Parámetros psicométricos del CPT***

Los primeros índices psicométricos usados para evaluar la realización de una prueba CPT fueron las respuestas correctas ante los estímulos diana (también expresadas mediante los complementarios errores de omisión) y las respuestas incorrectas ante estímulos no diana o errores de omisión (también llamados falsas alarmas). La combinación de respuestas correctas con la de falsas alarmas dio lugar a los índices  $d'$  y  $\beta$ . La  $d'$  es una medida de la habilidad del sujeto para discriminar una señal del resto de estímulos ("ruido de fondo"). Beta, típicamente expresada por su logaritmo neperiano, " $\ln \beta$ ") es un índice de la tendencia del sujeto a sobrerresponder o infraresponder y se considera una medida del estado de disposición y motivación (Swets, 1973). Contra mayor  $d'$ , mayor capacidad de procesamiento. Contra mayor  $\beta$ , más conservador es el sesgo de respuesta (mayor sacrificio de respuestas correctas a fin de tener menor número de errores); una  $\beta$  baja indica mayor sesgo de respuesta liberal (máximo número de aciertos a costa de mayor tasa de errores). Generalmente los pacientes con esquizofrenia y las poblaciones de alto riesgo para esquizofrenia se han caracterizado por una  $d'$  menor que los controles. Sin embargo no se han demostrado diferencias consistentes en cuanto a las puntuaciones  $\ln \beta$  entre pacientes con esquizofrenia, sujetos de alto riesgo y controles (Cornblatt y Keilp, 1994)

Históricamente el CPT se consideraba una tarea de vigilancia pero en investigación sobre esquizofrenia se ha utilizado como una herramienta psicométrica para evaluar disfunción en la atención sostenida. En los estudios se hace referencia a una deficiencia en la capacidad de procesamiento (evidente en el comienzo de la tarea y continua durante el curso de la misma) como principal déficit en la esquizofrenia (Nuechterlein 1983; Nuechterlein y Dawson, 1984; Cornblatt y Erlenmeyer-Kimling, 1985)

Se han llevado a cabo varios estudios neurofuncionales con diferentes versiones del CPT (estudios con PET: Buchsbaum et al., 1990, 1992; Pugh et al., 1996; Katz et al., 1996; Keilp et al., 1997; Benedict et al., 1998. Estudios con RMf: Häger et al., 1998;

Volz et al., 1999; Adler et al., 2001) que han evidenciado activación en el córtex prefrontal y frontal, incluido el cíngulo anterior (Buchsbaum et al., 1990, 1992; Corbetta et al., 1991; Rezzai et al., 1993; Katz et al., 1996; Pugh et al., 1996; Benedict et al., 1998; Häger et al., 1998; Volz et al., 1999; Adler et al., 2001), el giro frontal inferior (Pugh et al., 1996); regiones temporoparietales (Buchsbaum et al., 1990; Pugh et al., 1996; Benedict et al., 1998; Häger et al., 1998; Volz et al., 1999 ), ganglios basales y tálamo (Katz et al., 1996; Häger et al., 1998; Volz et al., 1999; Adler et al., 2001). En conjunto, estos estudios parecen apoyar la existencia de una compleja red funcional que implica conexiones frontoparietales y circuitos tálamo-cortico-estriatales.





## **6. LA ATENCIÓN EN LA ESQUIZOFRENIA: test de Stroop y CPT**

### **6.1. Test de Stroop**

El uso psicométrico del test de Stroop en pacientes con esquizofrenia ha mostrado que los pacientes presentan un incremento en el tiempo de respuesta en la condición de estímulos congruentes pero no en la de estímulos incongruentes, junto a un incremento del número de errores en la situación de interferencia (Barch et al., 1999; Boucart et al., 1999; para una revisión véase Grapperon y Delage, 1999). El estudio de diferentes versiones del test de Stroop que han usado estímulos neutros distintos (palabras que no son nombres de color; figuras en color; nombres de colores distintos a los usados en las situaciones congruente e incongruente) (Barch et al., 1999), o la presencia de distractores (Boucart et al., 1999) han llegado a la conclusión que la disfunción de los pacientes con esquizofrenia en el test de Stroop es un fallo en atender hacia la adecuada dimensión del estímulo (el color), de modo que los pacientes esquizofrénicos priorizarían aspectos no importantes (como la longitud de la palabra) de los estímulos que se les presentan (Carter et al., 1992; Barch et al., 1999; Boucart et al., 1999). El incremento de la interferencia del test de Stroop en la esquizofrenia discrepa de un estudio a otro y parece depender de la versión Stroop utilizada (Boucart et al., 1999; Grapperon y Delage, 1999). Los estudios de neuroimagen durante el test de Stroop en estos pacientes ha estado dirigido principalmente a evaluar la activación del cíngulo anterior como componente importante del sistema de atención anterior. Los resultados han mostrado una menor activación del cíngulo anterior de los sujetos con esquizofrenia respecto a los sujetos control (Carter et al., 1997; Yücel et al., 2002).

### **6.2. Continuous Performance test (CPT)**

La disfunción cognitiva más estudiada en investigación sobre la esquizofrenia es el trastorno atencional. La atención es un constructo complejo que ha sido medido de varias formas en investigación tanto de desarrollo normal como psicopatológico, pero el paradigma que más ha destacado en investigación sobre esquizofrenia es la capacidad atencional medida mediante el Continuous Performance Test (CPT) (Franke

et al., 1994; Katz et al., 1996; Cornblatt et al., 1998; Laurent et al., 1999; Liu et al., 2000; Cornblatt y Malhotra, 2001).

Diversas investigaciones llevadas a cabo usando distintas versiones del CPT como medida de la atención en sujetos normales, esquizofrénicos y poblaciones de alto riesgo, han demostrado que el CPT es una herramienta psicométrica que consistentemente discrimina entre pacientes afectados y controles. Del conjunto de estas investigaciones ha surgido la hipótesis de que la atención anómala medida con este test es un indicador de labilidad biológica para la esquizofrenia (Cornblatt et al., 1989, 1997, 1998; Cornblatt y Malhotra, 2001; Franke et al., 1994; Katz et al. 1996; Laurent et al., 1999; 2000 [a y b]; Liu et al., 2000).

Las investigaciones con población de alto riesgo para la esquizofrenia sugieren que la atención anómala medida con una variante del CPT (el CPT-IP, descrito más adelante) es un indicador de susceptibilidad genética para la esquizofrenia (Chen et al., 1998 ; Egan et al., 2000; Cornblatt et al., 2001), se mantiene estable durante el desarrollo (Nuechterlein, 1984; Cornblatt et al., 1989; Cornblatt y Malhotra, 2001), y no es remisible con los tratamientos antipsicóticos (Liu et al., 2000). Los déficits en la ejecución de este test han sido descritos en pacientes crónicos (Cornblatt et al., 1989, 1997; Laurent et al., 2000[a]), pacientes adolescentes y adultos en las primeras fases de la enfermedad (Cornblatt et al., 1997,1998), en familiares no psicóticos de pacientes esquizofrénicos (Franke et al., 1996; Wei et al., 1998; Laurent et al., 1999,2000[a]; Saoud et al., 2000; Egan et al., 2000), así como en hijos de pacientes con esquizofrenia (Cornblatt et al 1989,1992; Mirsky et al. 1995). Además los estudios que han comparado la ejecución en este test de pacientes esquizofrénicos con pacientes alcohólicos (Mussgay y Herwitg, 1990; Orzack y Kornetsky, 1966) o pacientes con trastornos afectivos (Walker et al., 1981; Cornblatt et al., 1989,1999; Feck et al., 2001), han demostrado que este déficit parece ser específico de la enfermedad.

En resumen, estos estudios han sugerido que podría considerarse al CPT como una medida efectiva del déficit atencional común en los pacientes esquizofrénicos y los sujetos de alto riesgo para el trastorno.

Las muestras que han definido las poblaciones de riesgo incluyen:

- hijos de alto riesgo de padres con esquizofrenia, evaluados antes del inicio;

- adultos no-afectados descendientes y hermanos de pacientes esquizofrénicos, con riesgo para tener genotipo clínicamente no expresado (o expresado de forma leve)
- Individuos sin historia familiar de esquizofrenia que muestran características de personalidad del espectro esquizofrénico en tests psicológicos como las Escalas de Propensión Psicótica de Chapman et al. (Cornblatt y Keilp, 1994; Chin y Mednick, 1996)

### ***6.2.1. El CPT como indicador de susceptibilidad***

Para considerar el déficit atencional medido con CPT como un indicador válido de susceptibilidad para la esquizofrenia, los investigadores han establecido los siguientes criterios:

- Es independiente del estado de la enfermedad, es decir, no es secundario a la sintomatología de la esquizofrenia.
- Está asociado al riesgo para la enfermedad.
- Se transmite en familias normales y correlaciona con la enfermedad en familias de probandos esquizofrénicos.
- Es aceptablemente sensible y específico en la predicción de la enfermedad (Cornblatt et al., 1994).

### ***Independencia del estado de la enfermedad***

Muchos estudios demuestran que los pacientes esquizofrénicos y sus familiares tienen un déficit atencional medido con CPT y que este déficit no es simplemente un efecto secundario al estado esquizofrénico, no depende de la cronicidad ni de la gravedad de la enfermedad y tampoco de la duración de la hospitalización; además está presente tanto en los episodios psicóticos como en los estados de remisión (Orzack y

Kornetsky, 1966, 1971). El trastorno atencional permanece estable a lo largo de las fluctuaciones del estado clínico (Nuechterlein et al., 1984). Y permanece inalterado durante más de seis años en adolescentes con riesgo para la esquizofrenia, incluso ante la emergencia de conductas disruptivas (Cornblatt et al., 1989).

Sobre los efectos del tratamiento farmacológico, se ha descrito una ligera mejoría (compensación) de la atención, independientemente del deterioro clínico, pero sin elevarla a niveles normales (Harvey et al., 1990; Serper et al., 1991; Earle-Boyer et al., 1991; Cohen et al., 1997). Incluso se ha descrito una inalterabilidad del déficit atencional tras tratamiento con medicamentos antipsicóticos (Liu et al., 2000).

### ***Asociación con un incremento del riesgo para padecer la enfermedad***

En prácticamente todos los estudios, la versión clásica del CPT ha sido insuficiente para demostrar déficits de ejecución en poblaciones de riesgo como los familiares de primer grado de esquizofrénicos, no afectados (Kornetsky y Orzack, 1964; Orzack y Kornetsky, 1966, 1971; Orzack et al., 1967).

La versión estándar X del CPT demostró no ser efectiva para detectar déficit atencional en sujetos de riesgo, hijos de esquizofrénicos (6-19 años) pero sí la versión más difícil del DS-CPT (Grunebaum et al., 1974). Los niños con riesgo para la esquizofrenia muestran déficits atencionales en la tarea X con estímulos de color (dificultad sólo para 5 años), naipes (principalmente efectivos para los 11 años) y doble dígito CPT (para niños entre 7 y 12 años) (Ruschmann et al., 1986). En adultos los resultados son similares.

Golberg et al. (1990), en un estudio con gemelos monocigóticos encontró que el gemelo no-afectado no mostraba déficits significativos de ejecución frente a gemelos normales controles en una versión del AX CPT (Goldberg et al., 1990). La administración de 4 versiones CPT de diferente nivel a familias independientes dio

como resultado que los pacientes mostraban un deterioro significativo frente a los controles en todas las tareas, sin embargo los familiares fueron iguales que los controles en las versiones más sencillas y se acercaron a los resultados de los pacientes en las más difíciles (Mirsky et al., 1992).

Este conjunto de estudios demostró que el nivel de dificultad del CPT es muy importante para evaluar la asociación entre la alteración atencional y el riesgo para la esquizofrenia.

Los estudios que han usado el CPT-IP han sido consistentes al hallar claros déficits en hijos no-afectados de pacientes esquizofrénicos (Cornblatt et al., 1989, 1992), adultos no-afectados hermanos de pacientes esquizofrénicos (Franke et al, 1994.) y sujetos definidos psicométricamente como esquizotípicos (Lezenwerger et al., 1991; Obiols et al., 1992).

### ***Heredabilidad y Comorbilidad***

El CPT-IP explora independientemente dos dimensiones atencionales: la verbal, medida con estímulos numéricos y la espacial, medida con figuras sin sentido. Ambas dimensiones han demostrado tener un componente genético (Cornblatt et al., 1988; Cornblatt y Malhotra, 2001).

Los estudios sobre la transmisión de la atención en familiares esquizofrénicos indican una base biológica hereditaria (Grove et al., 1991; Kendler et al. 1990).

En estudios que comparan trastornos atencionales en pacientes con y sin historia familiar de esquizofrenia, se ha hallado mayor presencia de enfermedad mental en familias biológicas de pacientes esquizofrénicos que ejecutaron deficitariamente el X-CPT que en aquéllos que lo hicieron bien (Orzack y Kornetsky, 1971). Además se ha descrito que los pacientes esquizofrénicos con historia familiar positiva realizan mayor número de errores de omisión y de comisión en el CPT que los pacientes sin historia familiar (Mirsky et al., 1995). Se ha visto también que los pacientes esquizofrénicos estabilizados tienen valores de  $d'$  significativamente más bajos que los sujetos controles normales y que la ejecución de hermanos de pacientes que presentan trastorno del espectro esquizofrénico se parece más a las de los pacientes esquizofrénicos que a la de los normales (Steinhauer et al., 1991).

## Especificidad, sensibilidad y valor predictivo

Las anomalías atencionales o, al menos, patrones particulares de anomalías atencionales parecen ser específicos de las psicosis y posiblemente de la esquizofrenia. Los sujetos esquizofrénicos han demostrado una peor ejecución en el CPT que los pacientes alcohólicos (Orzack y Kornetsky, 1966; Mussgay y Hertwig, 1990) y que sujetos con trastorno esquizoafectivo o trastorno afectivo mayor (Walker, 1981). En este sentido, a pesar de haberse encontrado anomalías atencionales medidas con CPT-IP en pacientes afectivos, éstas fueron claramente diferentes de las que caracterizaron a los pacientes esquizofrénicos (Cornblatt et al., 1989), los pacientes esquizofrénicos mostraron un déficit global en las tareas espaciales y verbales, caracterizándose por bajas tasas de aciertos y alto número de errores de comisión; mientras que los pacientes afectivos fueron deficitarios únicamente en tarea espacial e hicieron un número excesivo de falsas alarmas y errores de comisión.

Los estudios de alto riesgo han dado también soporte a la especificidad de los déficits de CPT en la esquizofrenia:

- Los hijos de madres esquizofrénicas tuvieron un valor  $d'$  más bajo que hijos de madres normales, hijos de madres con trastorno no-psicótico y niños con trastorno atencional (Nuechterlein, 1983).
- Los hijos de padres con trastorno afectivo mostraron cierto grado de disfunción atencional, pero estos déficits fueron de menor magnitud que los de niños de padres esquizofrénicos, no estables en el tiempo y no directamente relacionados con posteriores trastornos conductuales (Cornblatt y Erlenmeyer-Kimling, 1985; Cornblatt et al., 1989).

En términos de valor predictivo, Cornblatt y Erlenmeyer-Kimling (1985) constituyeron el índice de desviación atencional (ADI), medida compuesta en buena parte del índice de ejecuciones en la versión de naipes del CPT y mostraron que este índice tenía una especificidad del 91% y una sensibilidad del 35% para predecir trastornos (altamente probables de desembocar en trastornos del espectro esquizofrénico) en la adolescencia (Cornblatt y Erlenmeyer-Kimling, 1985). De estos estudios, se ha deducido que las anomalías atencionales medidas con el CPT parecen tener alta

especificidad, pero sólo moderada sensibilidad como predictores de una subsecuente enfermedad (Cornblatt y Keilp, 1994).

### **6.2.2 Estudios neurofuncionales con CPT en pacientes esquizofrénicos**

Tanto la similitud de ejecución en CPT entre sujetos esquizofrénicos y sujetos con daño cerebral (Mirsky, 1969), como el relativo estado independiente de los déficits de CPT en pacientes esquizofrénicos, han sugerido la existencia de anomalías cerebrales subyacentes como causantes de la disfunción atencional de los pacientes esquizofrénicos (Cornblatt y Keilp, 1994). Varias investigaciones de imagen funcional cerebral usando el CPT como tarea de activación apoyan esta asunción, sugiriendo una anormal activación prefrontal como subyacente al déficit atencional Cohen et al (1987), en un estudio mediante PET con una versión auditiva del CPT, hallaron un déficit metabólico en los pacientes esquizofrénicos en el córtex prefrontal medial. En un estudio realizado mediante resonancia magnética funcional con una versión del CPT ("doble T"), Volz et al. (1999), 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. (Volz et al., 1999). Buchsbaum et al. (1990) observaron que la ejecución en el DS-CPT de los pacientes esquizofrénicos se asociaba significativamente con anomalías en el metabolismo regional de la glucosa, medido mediante PET. En comparación con sujetos normales, los esquizofrénicos mostraron un decremento de la actividad metabólica en el córtex prefrontal y una reducción de la normal lateralización en las regiones temporoparietales. En efecto, en los sujetos control se evidenció una mayor actividad del hemisferio derecho versus el izquierdo en esta región (Buschmann et al., 1990). Aunque en este estudio, Buschmaum et al. (1990) pudieron localizar déficits en la actividad metabólica durante la ejecución del CPT en regiones cerebrales previsiblemente implicadas en la esquizofrenia (lóbulos frontal y temporal), estos hallazgos no son consistentes en otros estudios con otras versiones del CPT. Por ejemplo, Berman y Weibenger (1990) con medidas de flujo sanguíneo durante la clásica prueba X del CPT, no encontraron evidencias de disminución de la activación del lóbulo frontal entre pacientes esquizofrénicos.

Buschmaum et al., (1990) sin embargo, encontraron también diferencias de lateralidad entre sujetos esquizofrénicos y sujetos control, sugiriendo que las anomalías del lóbulo frontal podían ser una función de la dificultad de la tarea y que los trastornos en lateralidad observados podían estar implicados en la peor ejecución en el CPT.

En dos estudios sucesivos que examinan, mediante SPECT, el funcionamiento cerebral durante la ejecución de subtarefas del CPT-IP, se evidenció un fracaso de lateralización apropiada en sujetos esquizofrénicos para las dos condiciones evaluadas (verbal y espacial) de la tarea (Keilp et al., 1997). Sin embargo también se vio que el cambio en la distribución lateral emplazaba originariamente regiones subcorticales, incluyendo ganglios basales y tálamo. La activación cortical fue extremadamente consistente en las dos condiciones (verbal y espacial). Los autores sugirieron que la falta de lateralización observada en pacientes esquizofrénicos podrían ser atribuibles a disfunciones metabólicas originarias de regiones subcorticales (Keilp et al., 1997). Esta conclusión se vio apoyada por estudios de PET en muestras de pacientes esquizofrénicos nunca medicados, donde se hallaron reducción en la normal lateralización de la actividad metabólica en los ganglios basales durante la ejecución del CPT-DS (Buschmann et al., 1992) y un anómalo metabolismo de glucosa en el circuito tálamo-cortico-estriatal (Katz et al., 1996).

Los datos provenientes de hallazgos empíricos (Kornetsky y Orzack, 1964; Rappaport et al., 1980; Klomarn et al., 1984; Pantelis et al., 1992) y de las redes de simulación neuronal (Servan-Screiber et al., 1990; Cohen y Servan-Screiber, 1993) han sugerido que la transmisión dopaminérgica, localizada principalmente en los ganglios basales, es crucial en la función atencional. También se ha descrito una asociación entre atención anómala y disfunción neuromotora tanto en pacientes esquizofrénicos (Walker y Green, 1982; Nuechterlein et al., 1986), como en niños de riesgo (Erlenmeyer-Kimling et al., 1982; Erlenmeyer-Kimling y Cornblatt, 1992). Finalmente, se ha relacionado un mayor metabolismo en los ganglios basales como predictor de respuesta a los neurolepticos, sugiriendo que la red neuronal atencional podría estar implicada en la respuesta al tratamiento con antipsicóticos (Cohen et al., 1998)

### **6.2.3 Relación con la sintomatología esquizofrénica**

Algunos estudios han intentado relacionar la atención con la sintomatología dominante en la esquizofrenia, positiva o negativa. Aunque no es totalmente consistente, estos



estudios han hallado relación únicamente entre disfunción atencional y síntomas negativos (Nuechterlein et al., 1986; Kendler et al., 1990; Nestor et al., 1990).

Estudiando hijos adultos afectados de padres esquizofrénicos Cornblatt et al. (1992[a]) han relacionado específicamente los problemas atencionales en la niñez con déficits sociales en la edad adulta .



## **7. LA TÉCNICA: RESONANCIA MAGNÉTICA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL**

### **7.1 Imagen por resonancia magnética**

#### **7.1.1. Origen**

Los primeros experimentos de Resonancia Magnética se realizaron sobre líquidos en 1945 en la Universidad de Stanford (Felix Bloch). En 1946 se hicieron las primeras pruebas con objetos sólidos en la Universidad de Harvard (Edward Purcell). Ambos investigadores, Bloch y Purcell, compartieron el Premio Nobel de Física en 1952 por este descubrimiento (Bloch, 1952; Purcell, 1952). En 1967, Jasper Jackson comenzó a aplicar los descubrimientos logrados hasta entonces en organismos vivos. En 1972, Paul Lauterbur en la Universidad estatal de Nueva York, se dio cuenta de la posibilidad de utilizar esta técnica para producir imágenes, este científico logró inicialmente crear una imagen de los protones en una muestra de agua, después obtuvo reproducciones de vegetales y animales, llegando por fin a probarlo con seres humanos (Lauterbur, 1973).

#### **7.1.2. Técnica**

La generación de imágenes mediante Resonancia Magnética 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 (ondas electromagnéticas del espectro de las radiofrecuencias que se extiende desde algunos Hertz hasta 109 MHz con longitudes de onda desde muchos kilómetros hasta menos de 30 cm.) (figura 5). La señal que se recoge proviene de los protones de hidrógeno, por lo que su intensidad depende principalmente de la densidad de estos protones, pero puede verse profundamente modificada por el entorno de los mismos. El campo magnético creado por un electroimán actúa sobre los protones de hidrógeno de los tejidos y hace que éstos se orienten formando ángulos específicos con la dirección del campo al que están sometidos. En este estado, se administran impulsos de radiofrecuencia mediante una bobina. Estos pulsos cambian la orientación de los protones. Cuando se interrumpe el pulso, los protones vuelven a su posición original de equilibrio, liberando energía en forma de señales de radio que son captadas por un receptor y analizadas por un ordenador que las transforma en imágenes. Es justamente la señal de la relajación (el

retorno espontáneo de los protones a su estado de equilibrio) la que aporta la información sobre la composición de los tejidos estudiados. Bloch formuló dos hipótesis para explicar las modalidades por las que los momentos magnéticos de los protones vuelven a su posición de equilibrio tras una excitación; de las ecuaciones de Bloch se deriva que los componentes del vector de magnetización de los protones aumenta en el eje paralelo al campo principal de la máquina (eje z) y disminuye en el plano transversal (plano xy) según constantes (denominadas T1 y T2 respectivamente) diferentes; siendo la disminución en el plano transversal mucho más rápida que la restauración en el eje paralelo al campo magnético de la máquina (Desgrez et al., 1991; Birn et al., 1999 ).

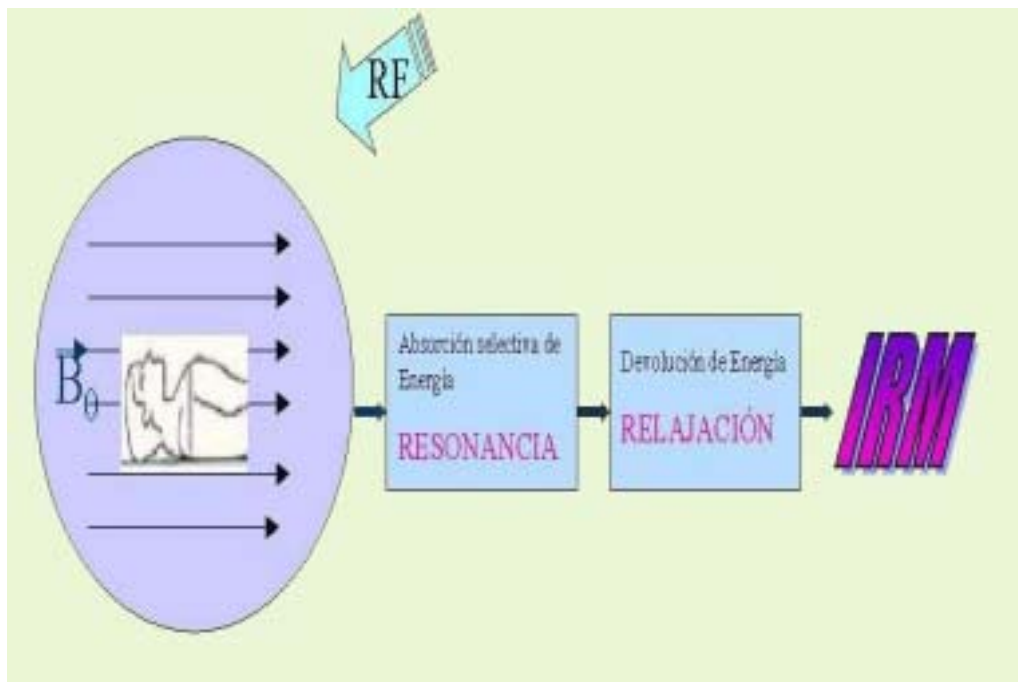


Figura 5: La idea básica es aportar al cuerpo sometido a un campo magnético ( $B_0$ ) energía de forma selectiva (pulsos de radiofrecuencia, RF) y medir como ésta es devuelta al volver al estado de reposo.

## ***Campos magnéticos que intervienen en IRM***

El campo principal ( $B_0$ ), generalmente intenso; suele ser de 0.5, 1, 1.5, 2 o 3 Tesla (1 Tesla es una medida de fuerza magnética equivalente a  $10^4$  Gauss; el campo terrestre es de 0.5 Gauss, es decir de  $5 \cdot 10^{-5}$  Tesla), que está producido por bobinas eléctricas colocadas a temperatura del helio líquido (4K) para asegurar el estado de superconductividad.

Gradientes de campo: Variaciones lineales en función del espacio que se añaden transitoriamente al campo principal para poder localizar las señales que corresponden individualmente a cada vóxel (unidad mínima de volumen). Suelen ser del orden de un Gauss por cm. Debido a su intensidad y la rapidez de instalación, los esfuerzos mecánicos que sufre las bobinas que los generan dan lugar a los clásicos “martilleos” (ruido intermitente de incluso 96 dB en las secuencias más rápidas) percibidos.

Campo oscilante de alta frecuencia: Constituye el agente exterior que provoca la resonancia. Sus oscilaciones no son más que la traducción local del paso de una onda electromagnética del espectro de las radiofrecuencias. Estas ondas están producidas por corrientes eléctricas que recorren unas bobinas generalmente llamadas antenas emisoras. Dado que la duración de las emisiones es muy breve (del orden de milisegundos), se las suele llamar IMPULSOS.

Los **componentes fundamentales** de un equipo de Imagen por Resonancia Magnética son, por lo tanto:

- Imán, creador del campo electromagnético y bobinas de gradiente
- Antena emisora/receptora de radiofrecuencia
- Ordenador

Estos equipos cuentan con potentes sistemas de refrigeración que aseguran la superconductividad (una propiedad que tienen algunos materiales a temperaturas muy bajas, como  $-260^{\circ}\text{C}$ ) de manera que se pueda tener una corriente eléctrica continua circulando permanentemente sin gasto de energía por el electroimán que genera el campo magnético constante y estable en el tiempo.

El equipo de Resonancia Magnética se encuentra dentro de un cuarto forrado de cobre en su interior para evitar la interferencia de ondas de radiofrecuencia que pudieran llegar del exterior (“Jaula de Faraday”).

### **7.1.3. Ventajas de la resonancia magnética**

- No utiliza radiaciones ionizantes, por lo que es un procedimiento seguro para los pacientes. Al finalizar el estudio, el paciente puede reanudar sus actividades habituales.
- Produce imágenes en múltiples planos y con mejor resolución que con otros métodos. El tiempo de adquisición es muy rápido y ello permite protocolos mucho más complejos que los de Medicina Nuclear
- Se pueden valorar ciertas alteraciones que con otros medios diagnósticos no podríamos.
- No causa dolor ni molestias.
- El paciente mantiene una comunicación constante con el personal médico a través de un micrófono.

### **7.1.4 Inconvenientes de la resonancia magnética**

- Mayor coste económico.
- A algunos pacientes, el hecho de tener que entrar en un túnel con poco espacio, les crea una sensación de claustrofobia.

- La instauración de los gradientes de campo ocasiona una serie de ruidos que pueden ser molestos aunque son completamente normales

### **7.1.5 Contraindicaciones**

- Pacientes con implantes metálicos o grapas en cirugía.
- Cuerpos metálicos en los ojos.
- Implantes metálicos en los oídos.
- Marcapasos cardíaco.
- Válvulas artificiales metálicas en el corazón.
- En los tres primeros meses de embarazo.

Los riesgos potenciales de la RM han sido estudiados en profundidad y no se han demostrado alteraciones biológicas perjudiciales. No se han observado tampoco cambios en la temperatura corporal interna, aunque la superficial a nivel de la piel puede aumentar hasta 3°C.

El campo magnético ejerce una fuerza de atracción sobre los objetos ferromagnéticos. El mayor riesgo viene dado por los objetos móviles en las proximidades del imán, los cuales pueden convertirse en proyectiles, sobretodo en campos magnéticos muy intensos.

## **7.2. Resonancia magnética funcional y contraste BOLD**

### **7.2.1. Origen**

Hasta la última década de 1980 la relajación de la señal de magnetización asociada a inhomogeneidades propias del campo magnético (llamada T2\*) era considerada como una señal artefactuosa y representaba una limitación para la obtención de imágenes mediante Resonancia Magnética. Para mitigar esta limitación, se utilizaba o bien la técnica denominada "eco de espín" (*spin-echo*) donde un segundo impulso de radiofrecuencia eliminaba los desfases debidos a las inhomogeneidades del campo; o bien se reducía al máximo el tiempo entre la excitación de los protones y la recogida de señal (como por ejemplo en las secuencias denominadas FLASH, del inglés *Fast Low-Angle SHot imaging*) (Haase et al., 1986, 1990; Frham et al., 1990).

Fue entonces cuando se constató que la presencia de sustancias paramagnéticas (aquellas que bajo la influencia de un campo magnético crean un campo magnético local de igual sentido) en la sangre podrían actuar como un marcador o sustancia de contraste vascular. Inicialmente el contraste paramagnético utilizado fue externo, un compuesto de gadolinio. Un fracción de un milimol de contraste por kilogramo de peso era suficiente para dar una pérdida de señal alrededor del vaso sanguíneo. Los primeros en aplicar esta técnica en el estudio de la activación cerebral en humanos fue el equipo de Belliveau; en un artículo publicado en 1991 compararon la imagen obtenida durante una situación de estimulación visual en la que se inyectó contraste paramagnético; con la imagen obtenida con los sujetos en reposo y en oscuridad. Hallaron un incremento del volumen sanguíneo en el área visual primaria (Belliveau et al., 1991).

Trabajando en experimentación animal, Ogawa (Ogawa et al., 1990) y Turner (Turner et al., 1991), por separado, observaron que se podían obtener resultados de contraste similares a los de Belliveau cambiando simplemente el estado de oxigenación de la sangre. Esta observación provenía del hecho, descrito por Faraday y medido por Pauling y Coryell (1936), de que la deoxihemoglobina es más paramagnética que la oxihemoglobina, por lo que la deoxihemoglobina podía considerarse como un agente de contraste interno cuando se utilizaran secuencias sensibles a las inhomogeneidades del campo magnético. Thulborn et al. (1982) demostraron que el porcentaje de señal de la deoxihemoglobina decaía más rápidamente que el de la oxihemoglobina.



Este descubrimiento culminó en los trabajos de Kwong et al. (1992) y Ogawa et al. (1992) que demostraron que los cambios en deoxihemoglobina en el córtex visual de los humanos, cuando el sujeto es estimulado por la luz de una linterna, eran suficientes para medir cambios en las imágenes de eco de gradiente mediante resonancia magnética de cortes de la fisura calcarina (figura 6). La técnica se denominó 'Contraste dependiente del nivel de oxigenación en sangre' (BOLD, *Blood Oxygenation Level-Dependent Contrast*) y supuso la posibilidad de estudiar activación cerebral sin uso de agentes de contraste externos, ni dosis radiactivas y con la resolución espacial de la IRM. La señal observada indicaba un descenso relativo de la concentración de deoxihemoglobina.

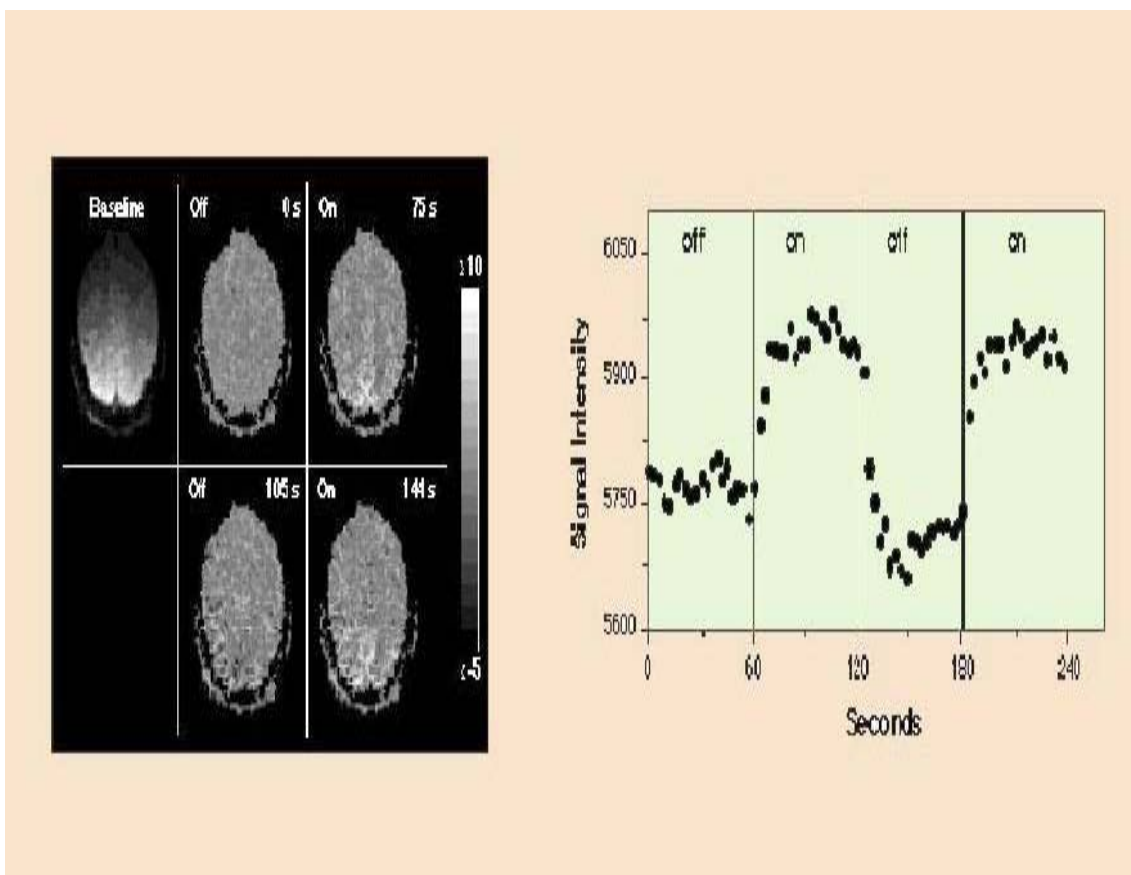
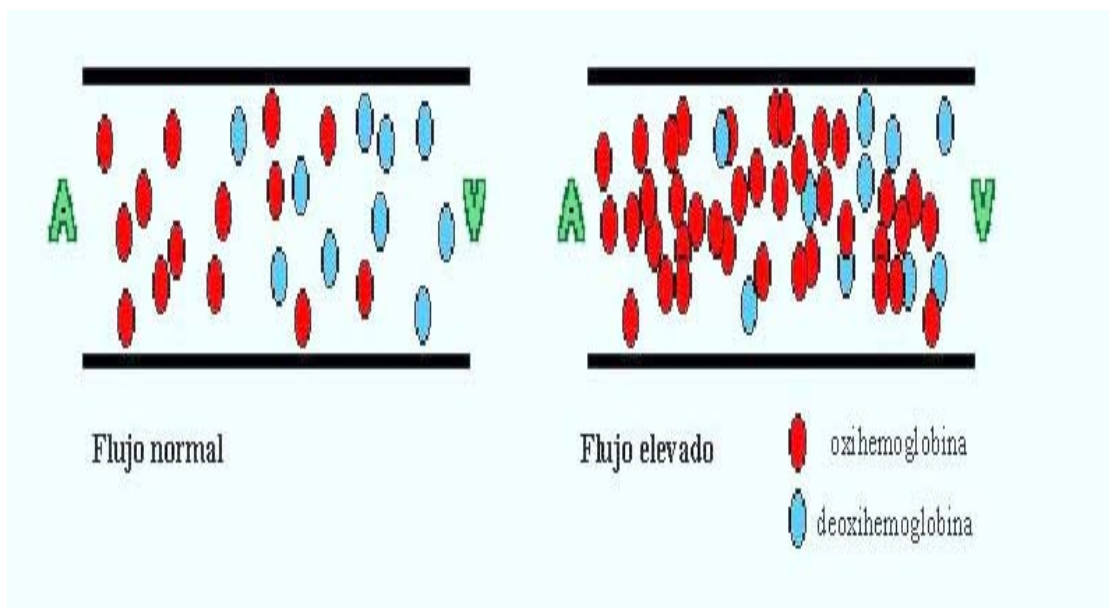


Figura 6: A la izquierda se presenta el incremento en intensidad producido ante la presentación de un estímulo visual; a la derecha puede verse la representación de la señal de un área próxima a la cisura calcarina; se adquirió una imagen cada 3 segundos. (Kwong et al, 1992)

Surgió la técnica de Resonancia Magnética funcional (RMf), basada en el estudio del nivel de oxigenación de la sangre para evidenciar la activación neuronal. Según el acoplamiento neurovascular, toda neurona cuya actividad aumenta requiere mayores cantidades de energía (glucosa) y oxígeno para funcionar adecuadamente; por lo tanto, la activación cerebral se acompaña de un incremento de la perfusión vascular regional (Jueptner y Weiller, 1995; Heeger y Ress, 2002). Este incremento sanguíneo hacia el área activada excede largamente el consumo de oxígeno (Fox y Raichle, 1986), como consecuencia una gran parte de sangre oxigenada pasa a la fase de retorno venosa (se produce una arterialización de la sangre venosa, figura 7) (Fox y Raichle, 1986; Fox et al., 1988; Malonek y Grinvald, 1996; Malonek et al., 1997; Vanzetta y Grinvald, 1999). La presencia de oxihemoglobina (sustancia con propiedades diamagnéticas, es decir sin efecto acusado sobre el campo magnético) en las venas “amortigua” las inhomogeneidades de campo (debidas a la deoxihemoglobina, paramagnética), con lo que el desfase de los espines (y en consecuencia la disminución de señal T2) no se produce y se recoge una señal mayor en el área activada que la que se produciría en condiciones de reposo.



*Figura 7: Durante los períodos de activación neuronal aumenta el flujo sanguíneo regional; sin embargo el aumento de consumo de oxígeno es inferior al aporte extra del mismo, como consecuencia, aumenta el contenido de sangre oxigenada en las venas, produciendo un incremento de señal de RM. A=arteria; V=vena.*

Para evaluar la activación cerebral, se compara la señal recogida en una condición de reposo con la recogida en una condición de activación. En los estudios de RMf se recogen un gran número de imágenes cerebrales de manera consecutiva. Durante la adquisición se presentan estímulos en periodos apropiados, los estímulos pueden ser sensoriales, motores, tareas cognitivas, actividad mental requerida por parte del sujeto e incluso actividad mental espontánea que el sujeto no puede controlar. Las imágenes adquiridas en ausencia de tales estímulos son utilizadas como control. Las imágenes adquiridas durante la respuesta a la estimulación se comparan con estas imágenes control. La evidenciación de actividad cerebral mediante RMf se basa en esta comparación de señal de IRM que se obtiene en al menos dos situaciones diferentes (Ogawa et al., 1998). Dado que durante una tarea cualquiera puede darse procesos cerebrales adicionales al que se pretende evaluar, es importante seleccionar cuidadosamente las tareas que van a servir como activación y como control (Sunaert et al., 1998). En este sentido, la *metodología de diseño por sustracción cognitiva* en estudios funcionales trata de poner en evidencia la activación cerebral relacionada con una función cognitiva o sensorio-motora (proceso de interés) aislando sus componentes del resto de activaciones que pudieran relacionarse con la tarea propuesta para el estudio de la función. Para ello se comparan imágenes adquiridas durante la realización de una tarea compleja con imágenes adquiridas durante la realización de una segunda tarea que difiere de la primera en un proceso cognitivo. Bajo este concepto, la situación de “reposo” pasaría a ser una situación de activación de todas las funciones susceptibles de ser activadas por el paradigma de evaluación elegido, a excepción de aquella función que se quiere estudiar. La “imagen comparación” o “sustracción” resultante de las dos tareas complejas, presumiblemente mostrará las regiones cerebrales que distinguen a ambas tareas. La validez de la imagen resultante depende de la validez de asunción de la diferencia de demanda cognitiva entre las dos tareas; así como de la similitud entre los estímulos físicos (Stark et al., 2001; Sartori et al., 2002). Sin embargo, hay autores que han criticado algunos aspectos de la técnica de sustracción cognitiva, por considerar que en estos estudios se aporta una excesiva asunción *a priori*; estos autores consideran alternativamente la caracterización de la activación cerebral mediante diseños factoriales que permitirían evaluar los cambios de activación que correlacionen con cambios en la estimulación (Friston et al., 1996).

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).

### **7.2.2 Características del contraste BOLD**

Los métodos de contraste BOLD para el estudio de activación cerebral, sufren ciertos problemas que pueden dar como resultado falsos positivos o negativos. Los cambios de la señal de interés frecuentemente son del mismo orden que los cambios térmicos o fisiológicos que acompañan inevitablemente la técnica de imagen por resonancia magnética (variaciones globales de velocidad del flujo sanguíneo, pulsaciones cardíacas y/o respiratorias) (Turner et al., 1998; Ogawa et al., 1998; Dagli et al., 1999); por ello la estabilidad del equipo, es de gran importancia. Estos cambios fisiológicos podrían ser minimizados gracias al uso de filtros de frecuencias apropiados en el análisis de la señal BOLD (Le y Hu, 1996; Turner et al., 1998). Otros dos campos de controversia que han sido discutidos en la literatura son la precisión de localización de la actividad neuronal y las diferencias artefactuosas entre las imágenes, debidas a movimientos del sujeto.

#### **Localización**

La perfusión sanguínea está controlada por el músculo de las paredes de las arteriolas que se dilata o contrae según la demanda del tejido que irriga. Sin embargo, la circulación arterial es capaz de vasodilatarse por entero y grandes arterias pueden extenderse a fin de aumentar el aporte sanguíneo si es necesario. Esto implica que es posible que el incremento local del metabolismo neuronal se acompañe de incrementos de aporte sanguíneo más extensos que el área cortical activada (Duling et al., 1991).

Grinvald, junto a Malonek y Turner, llevaron a cabo unos experimentos de estimulación monocular. En ellos se concluyó que el cambio en la oxigenación se realizaba en dos estadios. Primero se dio un incremento de concentración en deoxihemoglobina capilar que resultó en una mayor extracción de oxígeno directamente asociada al incremento

de la actividad neuronal en el mismo tejido. Sin embargo, tras un breve período (1-2 segundos) se produjo un incremento de intensidad a lo largo de una red de pequeñas vénulas que cubría el tejido cortical y se extendía unos 2-3 mm más allá del mismo, indicando que la sangre de estas venas había pasado a estar hiperoxigenada (Turner, 1994; Malonek y Grinvald, 1996).

Estos hallazgos sugirieron que el incremento de sangre arterial desencadenado por la actividad neuronal se lleva a cabo en arteriolas que irrigan regiones corticales más extensas que la realmente activa. La implicación de esta hipótesis es que el contraste BOLD de la RMf normalmente estará limitado a una resolución cortical de 2 mm, distancia en que se da el incremento de aporte sanguíneo y por lo tanto de la señal BOLD. Esta resolución se obtendría para tareas que activasen diferencialmente pequeñas áreas de córtex (p.ej 25 mm<sup>2</sup>). Para estructuras subcorticales, la regularización espacial del flujo sanguíneo podría ser más precisa (Ogawa et al., 1998). Cuando se seleccionan tareas que comparten idéntica irrigación arterial es posible que mediante adecuados experimentos con técnicas de alta resolución de corte, puedan precisar actividad en una escala de 0.5 mm o incluso mejor. Esto es posible porque el tejido neuronal activado tendrá una mayor extracción de la oxigenación desde los capilares que el tejido no activado incluso cuando el incremento de oxigenación se dé en las dos áreas; ya que la señal de BOLD será menor en la región no activada (Menon et al., 1997; Haacke et al., 1997; Menon y Goodyear, 1999).

Un gran número de estudios de RMf que utilizaron técnicas de alta resolución con métodos de imagen FLASH han demostrado activación de estructuras que son muy similares a senos venosos de unos 0.5 mm de diámetro (Lai et al., 1993; Segebarth et al., 1994). Tal apariencia no se ha hallado en estudios que utilizan la técnica EPI, *Echo-Planar Imaging*, técnica inventada por Peter Mansfield en 1977 que adquiere una imagen completa en menos de 100 ms. Los experimentos que usan una secuencia de eco de spin parecen ser principalmente sensibles a los cambios que ocurren en los capilares sanguíneos y mínimamente sensibles a los cambios que se producen en los grandes vasos vasculares; sin embargo las secuencias de eco de gradiente serían máximamente sensibles a los cambios que tienen lugar en los grandes vasos sanguíneos (Jones et al., 1998). La resolución parece depender en gran medida de la elección de los parámetros de la secuencia. Por ejemplo, el uso de métodos FLASH con un ángulo de impulsión relativamente grande (30° o más) implica que los cambios de velocidad de flujo relacionados a la activación pueden propagarse de manera invariable a lo largo de las venas mientras que, cambios decisivos de oxigenación se

diluyen rápidamente. Los investigadores que continúan utilizando la técnica FLASH prefieren en la actualidad usar ángulos como máximo de  $10^\circ$ , lo cual reduce la sensibilidad a los cambios de flujo (Frahm et al., 1990). Sin embargo, para aumentar la confianza, sería importante diseñar experimentos donde las diferencias en áreas de activación sean pequeñas. La utilización de métodos EPI con un TR (tiempo de repetición) de unos 3 segundos, parece asegurar que los efectos de flujo sean mínimos, ya que los spin nucleares estarían prácticamente totalmente relajados cuando se envía el segundo impulso de radiofrecuencia. Con estas secuencias la sensibilidad al contraste BOLD de grandes vasos sanguíneos ha podido ser eliminado, aplicando los llamados "gradientes de difusión" que causan un rápido desfase de los spin de los fluidos sanguíneos (Boxerman et al., 1995; Menon et al., 1995; Heeger y Ress, 2002); o mediante el uso de una secuencia asimétrica de eco de spin (Baker et al., 1993). Esto significa que se podría mantener un alto grado de confianza en el hecho que el incremento de señal de RM represente un incremento de la actividad neuronal regional (Ogawa et al., 1998; Hoogenraad et al., 1998).

Como se ha descrito, la resolución espacial de la técnica EPI, comparada a otras técnicas de IRM más lentas, es desventajosa. Pero, la relación de captura de señal, es decir, la relación señal/ruido por unidad de tiempo, es mayor para la secuencia EPI y sus variantes. La respuesta hemodinámica proporciona un cambio de señal de IRM extremadamente pequeño, de un 2-5% en campos moderados (1.5 Tesla) hasta un 15% en campos de mayor intensidad (4 Tesla). Sin embargo la relación señal/ruido de estas secuencias las hace sensibles a estos mínimos cambios de señal. Por el contrario, las imágenes EPI se ven más afectadas que otras técnicas por la distorsión y la pérdida de señal provenientes de la inhomogeneidad del campo magnético en el cerebro, inhomogeneidades que se derivan de la natural diferencia en susceptibilidad entre el cerebro y el aire y que no pueden ser fácilmente corregidas.

Una de las principales ventajas descritas de la RMf es la posibilidad de detectar cambios de señal en un único sujeto. No sería necesario combinar los mapas de activación de varios individuos para alcanzar suficiente sensibilidad (Kwong et al., 1992; Ogawa et al., 1992). La topografía tanto morfológica como funcional del cerebro no es idéntica para diferentes sujetos y, por lo tanto, la combinación de datos espaciales de diferentes sujetos resulta necesariamente en una reducción de señal (Cohen y Bookheimer, 1994).

### ***Movimientos de la cabeza***

Existen varias razones que hacen deseable obtener los datos de forma muy rápida en el estudio de la actividad cerebral en humanos. La primera es la necesidad obvia de evitar experimentos que duren varias horas. En segundo lugar, algunas tareas perceptivas o cognitivas pueden llevarse a cabo sólo unos pocos minutos sin que se produzca habituación, fatiga o aburrimiento. En tercer lugar, dado que la resolución espacial es generalmente de unos 1-2 mm, la inmovilización de la cabeza es esencial, contra más tiempo permanezca el sujeto en una posición incómoda dentro de la máquina de RM, mayor será la probabilidad de movimiento. Finalmente, es importante tener una muestra del estado de activación del cerebro completo con la mayor sincronización posible (Turner et al., 1998). Dado que en IRM se obtienen datos de cada corte por separado y que se necesitan unos 20-30 cortes para cubrir la totalidad del cerebro, la adquisición de un corte se realiza en un tiempo muy corto en comparación a la respuesta hemodinámica cerebrovascular (6-8 s). La única técnica de IRM capaz de adquirir datos a esta velocidad con una resolución espacial razonable y una buena señal es la Echo-Planar Imaging (Stehling et al., 1991). Cuando se utiliza una secuencia EPI se adquieren comúnmente unos 3-10 imágenes por segundo durante un período de 5-10 minutos. La cabeza del sujeto se mantiene lo más quieta posible, instruyéndole a tal fin y colocando almohadillas o métodos adecuados para su inmovilización. La resolución espacial es típicamente de unos 2-3 mm con un campo de visión (*field of view*, FOV) de 16-24 cm y un grosor de corte de unos 3-10 mm. Con un TR de 3 segundos, los efectos que puedan causar en la imagen las pulsaciones cardíacas o respiratorias son relativamente pequeñas en comparación con los cambios relacionados con la activación. Sin embargo, los movimientos de la cabeza pueden ocasionar cambios incluso mayores a un 40% en la señal de un vóxel (Turner et al., 1998).

### ***7.2.3. Comparación con estudios de PET***

Varios grupos han comparado los resultados obtenidos con RMf y PET en los mismos sujetos, con las mismas tareas. Teniendo en cuenta la menor resolución espacial de la PET, la localización espacial de los dos métodos es muy acorde (Paulesu et al., 1995). En un estudio paramétrico sobre presión dactilar en un grupo de 6 voluntarios, los cambios en la señal de RMf fueron proporcionales a los cambios en flujo regional

medidos mediante PET (Dettmers et al., 1996). Trabajos recientes han comparado PET y RMf con mayor detalle (Friston et al., 1997). Las áreas activadas en ellos, concordaban entre ambas técnicas.

El poder localizado (resolución) es el mismo que en medicina nuclear imágenes de 64x64 o 128x128, pero la calidad de las imágenes es mucho mejor porque no tiene los efectos degradantes inherentes a esta técnica (ruido, dispersión y atenuación de fotones, etc.). Además tiene la gran ventaja del tiempo de adquisición de las imágenes (2s por 30 min) que permite estudios con diseño mucho más complejo.



## PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

En el presente trabajo nos planteamos llevar a cabo el estudio neurofuncional de la atención, en sujetos sanos y en pacientes esquizofrénicos, mediante la técnica de Resonancia Magnética funcional.

El estudio de la atención humana tiene un gran interés neuropsicológico. La atención es una de las entidades neuropsicológicas que más frecuentemente se ve alterada en pacientes neurológicos y psiquiátricos. En la investigación sobre la esquizofrenia el déficit atencional tiene un especial interés por su común y de algún modo específica presencia entre las alteraciones observadas en estos pacientes.

El primer estudio experimental constituye una primera aproximación al estudio de la atención humana mediante la técnica de IRMf. En este primer estudio piloto se planteó evaluar la atención sostenida haciendo uso del paradigma o efecto Stroop en una muestra de sujetos voluntarios sanos. Se eligió el test de Stroop porque el patrón neurofuncional implicado en la resolución de la interferencia que caracteriza la prueba está muy bien documentado, en especial con la técnica de PET. Con este estudio se pretendía evaluar la consistencia de la activación en el cíngulo anterior por el potencial uso clínico que podría tener en el estudio de trastornos que implican anomalías en esta región.

Las limitaciones metodológicas con las que topamos en este estudio piloto evidenciaron la necesidad de introducir cambios en la evaluación neurofuncional de la atención. En primer lugar se realizó la elección de un paradigma cuyo cumplimiento pudiera ser evaluado mediante respuesta manual. El segundo de los cambios, que supuso un gran avance, lo constituyó la implantación del software *Real Time* para la adquisición de las imágenes funcionales, gracias al cual se eliminó la limitación del número de imágenes que podían ser adquiridas (529 imágenes por secuencia) por la máquina utilizada (General Electric 1.5).

El segundo estudio llevado a cabo constituye la evaluación morfológica y neuropsicológica, así como la confluencia entre ambas, del estudio de la atención medida mediante el *Continuous Performance Test* tanto en sujetos sanos como en los pacientes esquizofrénicos. Estando nuestro objetivo guiado hacia el estudio de la atención en los pacientes esquizofrénicos, la elección del CPT como herramienta neuropsicológica fue clara. Ello fue esencialmente debido a la consistencia con que los pacientes esquizofrénicos presentan una alteración en la ejecución de esta prueba. La posibilidad de combinar el estudio morfológico de todo el cerebro mediante la técnica de la *Voxel-Based Morphometry* con el rendimiento mostrado en el CPT nos daría la oportunidad de establecer un posible sustrato neurológico implicado en la disfunción atencional de los sujetos esquizofrénicos en el CPT. Esta prueba además, era especialmente adecuada para un estudio de RMf dada la simplicidad de la respuesta requerida por parte del sujeto ante el estímulo indicado (apretar un botón). Con este estudio nos planteamos la identificación de los posibles correlatos anatómicos de la disfunción atencional de los pacientes esquizofrénicos.

Finalmente, fijadas la prueba neuropsicológica adecuada y la hipótesis sobre las regiones cerebrales implicadas en su ejecución; el tercer estudio estuvo dirigido a la evaluación mediante RMf de la diferencia entre los patrones de activación cerebral de pacientes esquizofrénico respecto a los sujetos control durante la realización de la tarea CPT. También se pretendía caracterizar con este trabajo los patrones de activación de los grupos control y pacientes por separado.

# **ESTUDIO 1:**

## **EVALUACIÓN DEL PARADIGMA DE STROOP MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL**

### **OBJETIVOS**

En este primer estudio, se planteó evaluar la atención sostenida mediante RMf, haciendo uso del paradigma o efecto Stroop. Para tal fin, se adaptó el test tradicional de Stroop a las características de evaluación por RMf, de modo que en las dos condiciones escogidas (activación y reposo), los estímulos se presentaron con igual tamaño de letra, igual intensidad y saturación de color e igual ratio temporal de presentación. Las tareas cognitivas de cada situación compartían un gran número de componentes neurofuncionales, tales como la demanda semántica y lexical o la visión de los estímulos. Se diferenciaban únicamente en la interferencia que se producía en la situación de activación y que sería la que permitiría evaluar la activación subyacente a la atención sostenida necesaria para realizar el test de Stroop.

El propósito de este estudio era el de evaluar la consistencia de la activación del cíngulo anterior por el putativo interés clínico que podría tener en el estudio de enfermedades como la esquizofrenia donde se han hallado anomalías estructurales y funcionales del cíngulo anterior (Andreasen, 2000).

### **MÉTODO**

#### ***Sujetos***

La muestra estuvo compuesta por 11 sujetos voluntarios sanos, 5 mujeres y 6 varones, con una media de edad de 26,18 años y una desviación estándar de 3,6 años. Los sujetos se presentaron de manera voluntaria a un anuncio colocado en los paneles de la facultad de Medicina; se consideró como criterios de exclusión la presencia antecedentes psiquiátricos, neurológicos o de enfermedades sistémicas que pudiesen afectar el sistema nervioso central; así como consumo de sustancias psicoactivas. Todos ellos tenían estudios superiores y firmaron consentimiento en participar en el estudio.

## **Material**

### *Test de Stroop*

Los estímulos Stroop utilizados consistieron en las palabras “ROJO”, “AZUL” y “VERDE” escritas con tinta de color rojo, azul o verde, siempre con el mismo tamaño y fuente de letra e igual intensidad y saturación de color. Los estímulos se agruparon en dos clases de bloques denominados de “estímulos congruentes” y “estímulos incongruentes” que constituirán las dos tareas a sustraer. El número total de estímulos fue 90, 15 por bloque, las tres palabras se presentaron en orden pseudoaleatorio fijo intersujeto, evitando más de tres respuestas consecutivas iguales. En los “estímulos congruentes” el significado de la palabra coincidía con el color de la tinta en que se presentaba (p.ej. la palabra “verde” presentada en color verde), mientras que en los estímulos incongruentes el color de la tinta debía ser necesariamente distinto a la designación de la palabra (p.ej. “verde” escrito en color azul) (ver figura 8). De este modo, las tareas compartían un gran número de componentes cognitivos y sensoriales, difiriendo únicamente en la interferencia de información que aporta la modalidad visual del color con que es presentada la palabra y la modalidad semántica del significado de la misma, que sólo en el caso de los estímulos incongruentes es contradictoria.



*Figura 8: Ejemplo de estímulo congruente (izquierda) e incongruente (derecha) presentados*

### *Aparatos de presentación de los estímulos*

Los estímulos se presentaron en una pantalla que los sujetos veían a través del espejo colocado en la bobina de cráneo mediante la proyección a través de un aparato Sanyo Multimedia Prox-III desde un ordenador portátil Hewlett Packard. La presentación se hizo a través del programa *Presentation* versión 0.41 (Neurobehavioral Systems, USA).

### **Procedimiento**

Durante el estudio los sujetos se situaron en posición supina sobre la cama del escáner, con una bobina de cráneo situada alrededor de la cabeza. Para amortiguar el ruido se les proporcionó un juego de tapones de espuma a cada sujeto. A fin de minimizar el movimiento de la cabeza se les pidió a los sujetos que permaneciesen lo más quietos posible y se utilizaron almohadillas para mantener la cabeza fija.

Los sujetos fueron instruidos (antes de la sesión de adquisición de las imágenes de Resonancia Magnética funcional) en responder al color de la tinta con la que la palabra aparecía en pantalla independientemente del significado de la misma, de forma silenciosa y evitando el movimiento mandibular (a fin de disminuir al máximo las interferencias que pudieran crear los movimientos articulatorios). Para evaluar la comprensión de las instrucciones se realizó un ensayo fuera de la máquina de RM. Este ensayo se llevó a cabo en el laboratorio de Neuropsicología de la Facultad de Medicina, con una secuencia constituida por dos bloques de estímulos, uno congruente y otro incongruente de 10 segundos de duración cada uno; esta secuencia fue presentada mediante el mismo programa y ordenador que el que se usaría en la exploración de resonancia.

### *Adquisición de resonancia magnética*

Las imágenes funcionales fueron adquiridas mediante un escáner de 1.5 Tesla Signa GE (Milwaukee, WI) en el Centro de Diagnóstico por la Imagen (CDI) del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona con una secuencia de pulso echoplanar, gradiente echo (TR/TE 2980/Ef, 90° flip angle, 1 NEX); FOV 28 x 21 y matriz de 96 x 64 con un tamaño de vóxel de 2 x 3 x 7 mm. Se obtuvieron 15 cortes axiales de 7 mm de grosor sin espaciado. Las imágenes morfológicas se obtuvieron mediante una secuencia 3D FSPGR con IR prep. (TR/ TE 12/ 5,2 TI 300, 1 nex); FOV 24 x 24 y matriz de 256 x 192 con particiones de 1.5 mm.

### *Protocolo de Stroop durante la RMf*

Las palabras se presentaban cada 500 ms y cada una permanecía en pantalla un tiempo de 1500 ms. Cada sesión estuvo compuesta por 6 bloques de presentación de estímulos, alternándose los dos tipos de bloques antes descritos. Cada bloque tuvo una duración de 30 segundos, a excepción del primero que duró 36 segundos, los seis primeros segundos correspondientes a la estabilización de la señal, no serán usados en el análisis. Se empezó la sesión con un bloque de estímulos congruentes.

## **ANÁLISIS DE DATOS**

### *Preparación de los datos de IRMf*

Las imágenes neurofuncionales fueron registradas en formato DICOM (archivos individuales que corresponden cada uno a un corte de un volumen) y convertidas a formato Analyze7.5 (Intel) mediante el programa MRICRO (software desarrollado por Chris Rorden; <http://www.psychology.nottingham.ac.uk/staff/cr1/mricro.html>), de forma que se obtuvieron 62 archivos volumétricos tridimensionales a partir de los 930 originales. Todos los tratamientos llevados a cabo sobre estos volúmenes de imagen funcional se realizaron con la herramienta estadística SPM99 (Statistical Parametric Mapping, software del Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, Gran Bretaña; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) bajo el programa Matlab 6.1 (MathWorks, Natick, MA). Las imágenes fueron tratadas en un Procesador AMD K7 XP 2000 dotado del sistema operativo Windows 2000.

Los dos primeros volúmenes (correspondientes a los seis segundos iniciales de estabilización de la señal) de cada sujeto fueron descartados y los sesenta restantes se utilizaron para el posterior análisis. El SPM es una herramienta informática que permite analizar estadísticamente la información recogida en las imágenes médicas. Este programa considera los valores de intensidad de cada vóxel como variable dependiente; la variable independiente estaría constituida por las condiciones bajo las que recogemos los datos funcionales, en nuestro caso, las condiciones definidas como “estímulos congruentes” y “estímulos incongruentes”

Las imágenes neurofuncionales fueron sometidas a un pretratamiento idéntico en todos los casos, consistente en:

- (I) corrección del movimiento, mediante realineación (calculada en base a la mínima diferencia de cuadrados según tres traslaciones y tres rotaciones

en los ejes cartesianos) de los volúmenes conforme a un volumen de referencia, se tomó como referente el último volumen de la serie funcional, por ser el más próximo a la adquisición anatómica, se usó la opción *Sinc Interpolation* de interpolación de los datos;

(II) normalización espacial de cada sujeto a fin de transformar el espacio funcional en un espacio estándar para todos los sujetos, correspondiente al espacio MNI (Montreal Neurological Institute) esta normalización se realizó a partir de la imagen anatómica de cada sujeto (de mayor precisión que las funcionales) según el Template (patrón anatómico) T1 del software SPM99. Previa a este paso se realizó una reorientación manual de las imágenes para hacerlas coincidir con la orientación propuesta en los patrones anatómicos del programa. Esta reorientación fue llevada a cabo por un único investigador, quien introdujo manualmente los parámetros de traslación y rotación precisos que dejaban las imágenes con el origen de coordenadas situado en la comisura anterior y una orientación axial correspondiente al plano imaginario que contiene la comisura anterior y la comisura posterior. El proceso de normalización de la imagen anatómica comenzó con una “*affine registration*” (transformación de 12 parámetros: 3 rotaciones, 3 traslaciones, 3 zooms y tres “recortes”) para ajustar el tamaño y la posición de la imagen adecuándola al template de referencia. A continuación se realizó un “*global-non-linear warping*” (transformación tridimensional discreta de tipo coseno) para hacer coincidir la forma del cerebro a la del template. Se aplicó una formulación bayesiana para maximizar el suavizado de las deformaciones; sin ella la normalización espacial no-lineal podría producir deformaciones innecesarias en las imágenes normalizadas. La matriz de cálculos obtenida fue posteriormente aplicada a las imágenes funcionales individualmente mediante la opción *Sinc Interpolation 9x9x9*.

(III) suavizado (“smoothing”) de la intensidad de las imágenes funcionales normalizadas en base a un núcleo (“kernel”) gaussiano tridimensional. El filtrado incrementa la relación señal/ruido, posibilitando su discernimiento, además el uso de un núcleo tridimensional de este tipo posibilita una distribución de los datos más adecuada a una curva gaussiana, con ello se incrementa la validez de los posteriores análisis estadísticos (Ashburner y Friston, 1999). El núcleo viene definido por su característica FWHM (“Full

Width at Half Maximum”); para el suavizado de nuestras imágenes utilizamos un núcleo con un FWHM de 6 mm.

### *Definición del modelo estadístico*

Mediante la opción “fMRI models” del SPM, se especificó la matriz diseño (*Design Matrix*) definiendo cada condición según una función de base tipo box-car convoluada con la respuesta hemodinámica (*Box-car convolved with hrf*), es decir como la suma temporal y espacial de la variación de señal según funciones hemodinámicas correspondientes a las presentaciones sucesivas (en bloque) de cada estímulo; que correspondería a una función de base en forma de almendra (cuya longitud sería la duración, en imágenes, del bloque) lisada y desfasada en el tiempo con respecto al primer instante de presentación de la condición. Especificar un modelo para el estudio equivaldría a definir los regresores (funciones temporales que modulan la respuesta) para todas las condiciones del paradigma presentado, es decir traducir matemáticamente las hipótesis en cuanto a la forma de las respuestas (variable dependiente, intensidad de señal de cada vóxel,  $Y$ ) asociadas a cada condición experimental (“estímulos congruentes”; “estímulos incongruentes”). La matriz diseño ( $X$ ) agrupa los regresores definidos para cada condición.

De este modo, mediante el SPM se construyó un modelo estadístico correspondiente a una generalización del modelo lineal general que descompone la señal medida en cada vóxel como una combinación lineal de regresores.

### *Estimación estadística del modelo*

Para cada sujeto, se estimaron los parámetros del modelo definido en la matriz diseño sobre las imágenes realineadas, normalizadas y suavizadas. En todos los casos se efectuó un filtrado de las frecuencias bajas mediante un HPF (High-Pass Filter) de 120 Hz (2.5 veces el SOA, *Stimulus Onset Asynchronic*, máximo) que elimina las variaciones lentas de origen fisiológico (latido cardíaco, respiración...) o propiamente debidas a la secuencia de adquisición de la señal. En términos matemáticos, estimar el modelo consiste en efectuar una regresión lineal de los datos de cada vóxel sobre el total de los regresores teóricos definidos en la matriz de diseño (en nuestro caso, la función *box-car convolved with hrf*); con tal de estimar los parámetros beta (coeficientes de regresión) que minimicen la variancia del error residual. Para hacer



esto se utiliza un método de resolución llamado “de mínimos cuadrados ordinarios” (OLS, “ordinary least-squares”). Este método permite obtener:

- una estimación de los parámetros de coeficiente de regresión(B) en cada vóxel
- la señal estimada en cada vóxel, es decir la señal reconstruida según los regresores teóricos y los parámetros estimados  $Y'=XB$
- el error residual (E) en cada vóxel, que será la diferencia entre los datos y la señal estimada:  $E= Y-Y'$

En base a esta estimación individual del modelo, para cada sujeto se estudió la activación significativamente mayor en la condición de estímulos incongruentes que en la condición de estímulos congruentes, utilizando para ello un test t de Student (ver figura 9) unilateral que nos permitió obtener para cada individuo una imagen que contenía en cada vóxel la combinación lineal de los parámetros beta. Estas imágenes obtenidas fueron tratadas grupalmente mediante dos análisis de segundo orden de efectos aleatorios.

El primer análisis realizado a nivel grupal fue focalizado a la actividad del cíngulo y estructuras subcorticales; guiados por los estudios previos realizados con el test de Stroop que evidencian la participación de subregiones del cíngulo (sobre todo el cíngulo anterior) en la resolución del conflicto creado por los estímulos Stroop, así como por el interés en la evaluación del papel que en la inhibición de respuestas automáticas subyacente en la ejecución del test puedan tener las estructuras subcorticales que formarían partes de circuitos frontoestriales de proyección hacia el tálamo. El umbral crítico para esta comparación fue una puntuación t correspondiente a un valor  $p<0,001$  (tabla 2).

La segunda comparación grupal fue exploratoria para identificar otras zonas del cerebro activadas por el efecto Stroop. En este caso el valor t escogido correspondía a una  $p<0,05$  corregida por múltiples comparaciones (tabla 3). En ambos casos se restringió el análisis de los “clústeres” (agrupaciones de vóxeles) únicamente a aquéllos que superaran un tamaño de 10 vóxeles.

Dado que el espacio estándar MNI del SPM99 no se corresponde exactamente con el espacio Talairach, se realizó la transformación de las coordenadas MNI obtenidas de los resultados SPM99 a unas coordenadas Talairach, utilizando para ello la rutina `mni2tal` de Matthew Brett incluida en el software del SPM

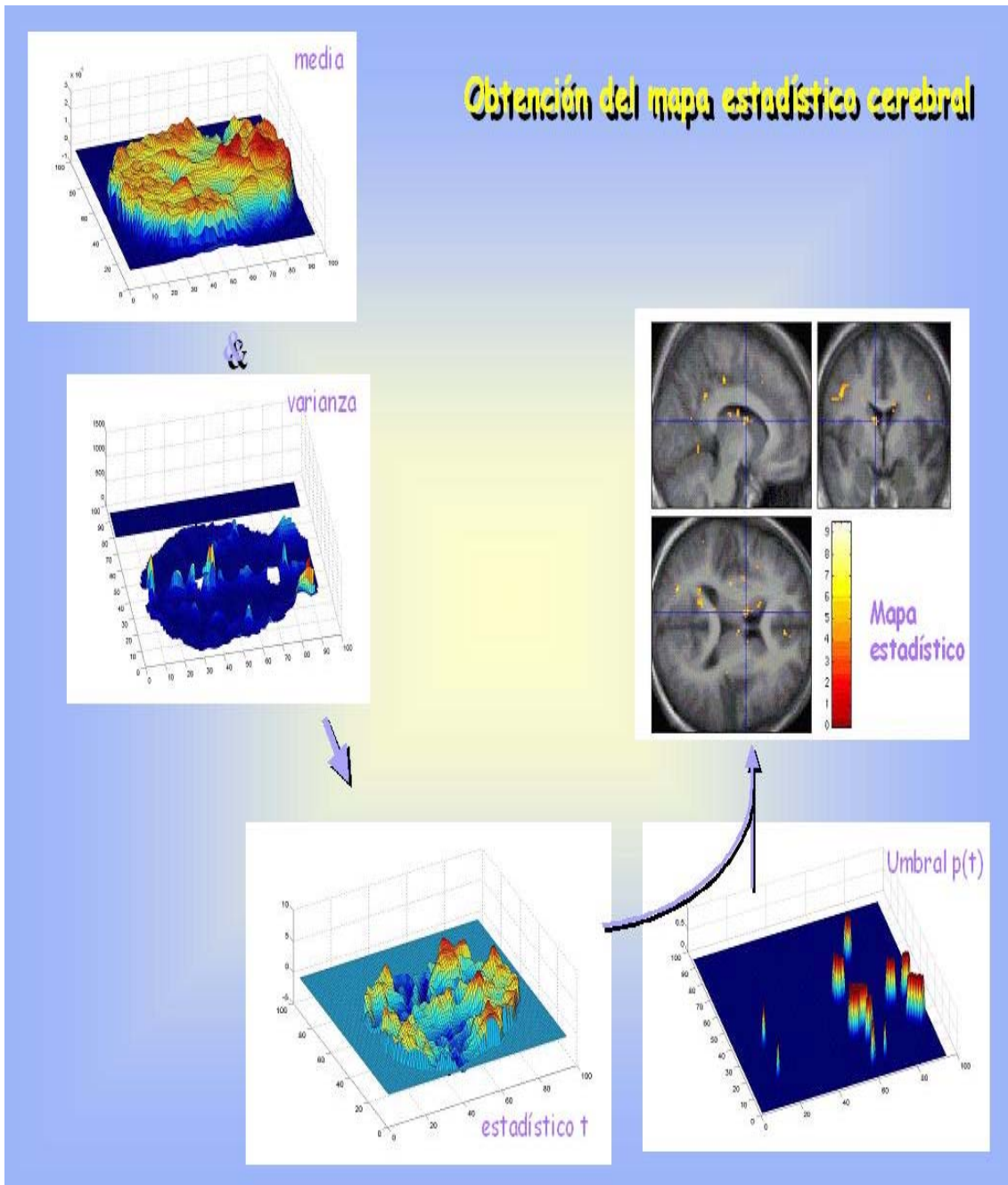


Figura 9: La imagen de resultados estadísticos (“mapa estadístico”) se obtiene del análisis estadístico de t de Student, tomando como media la imagen promedio de las que constituyen cada condición y como varianza la estimada para cada residual. La imagen de estadísticos t es sometida a una umbralización con el valor de significación escogido. SPM99 permite ver el resultado superponiendo los vóxeles cuyo valor t superan el nivel de significación a la imagen estructural del sujeto.

## **RESULTADOS**

En el primer análisis centrado al estudio del cíngulo y estructuras subcorticales, se halló activación en el cíngulo anterior, área 32 de Brodmann, del hemisferio derecho y en el cíngulo central, áreas 31 y 23 de Brodmann, del hemisferio izquierdo. Subcorticalmente, la activación se localizó en el núcleo caudado, a nivel del cuerpo derecho y de la cola izquierda. Se obtuvo también una activación bilateral del tálamo. En la Tabla 1 están descritas las coordenadas espaciales según el atlas anatómico de Talairach y Tournoux (1988).

Globalmente, fuera de las áreas de interés mencionadas, se evidenció una activación significativa en el área 44 de Brodmann izquierda, correspondiente al área de Broca; en el área 7 del hemisferio izquierdo. En este mismo hemisferio, en el área 40 (giro supramarginal) y en el córtex insular. En el hemisferio derecho se encontró activación en el área 19 de Brodmann (córtex visual extraestriado) (ver tabla 3 y figura 10)

*Tabla 2: Regiones activadas en el sistema atencional anterior*

ÁREA DE BRODMANN	VALOR DE p	COORDENADAS TALAIRACH		
		x	y	z
32 (derecha-medial)	0,009	+08	+42	+12
31 (medial)	0,001	-02	-22	+42
23 (izquierda-medial)	0,006	-14	-55	+12
Caudado derecho	0,000	+19	-11	+24
Caudado derecho	0,003	+12	+04	+16
Caudado izquierdo (cola)	0,024	-25	-35	+12
Tálamo derecho	0,001	+12	-16	+16
Tálamo izquierdo	0,005	-12	-10	+16
Tálamo izquierdo	0,009	-07	-08	+12

Tabla 3: Otras regiones cerebrales que han resultado estar significativamente activadas

ÁREA DE BRODMANN	VALOR DE $p$	COORDENADAS TALAIRACH		
		x	y	z
44 (izquierda)	0,000	-50	+10	+30
7 (izquierda)	0,006	-28	-62	+50
40 (izquierda)	0,002	-50	-48	+50
córtex insular (izquierda)	0,000	-35	-20	+16
19 (derecha)	0,010	+24	-60	-08

Si bien los resultados grupalmente fueron muy significativos, a nivel individual, los análisis difería bastante entre sujetos. La región clásicamente activada correspondiente al cíngulo anterior derecho (área 32 de Brodmann) que es una de las más discutidas clásicamente por estudios neurofuncionales que utilizan el test de Stroop, no se encontró sistemáticamente activada en cada uno de los sujetos. En concreto, el área 32 se mostró significativamente activada en siete de los once sujetos, 64% de los casos. Otras áreas sí se hallaron activadas en varios sujetos individualmente, pero su significación quedó anulada a nivel grupal, por ejemplo, el área 10 de Brodmann, correspondiente a la región prefrontal derecha.

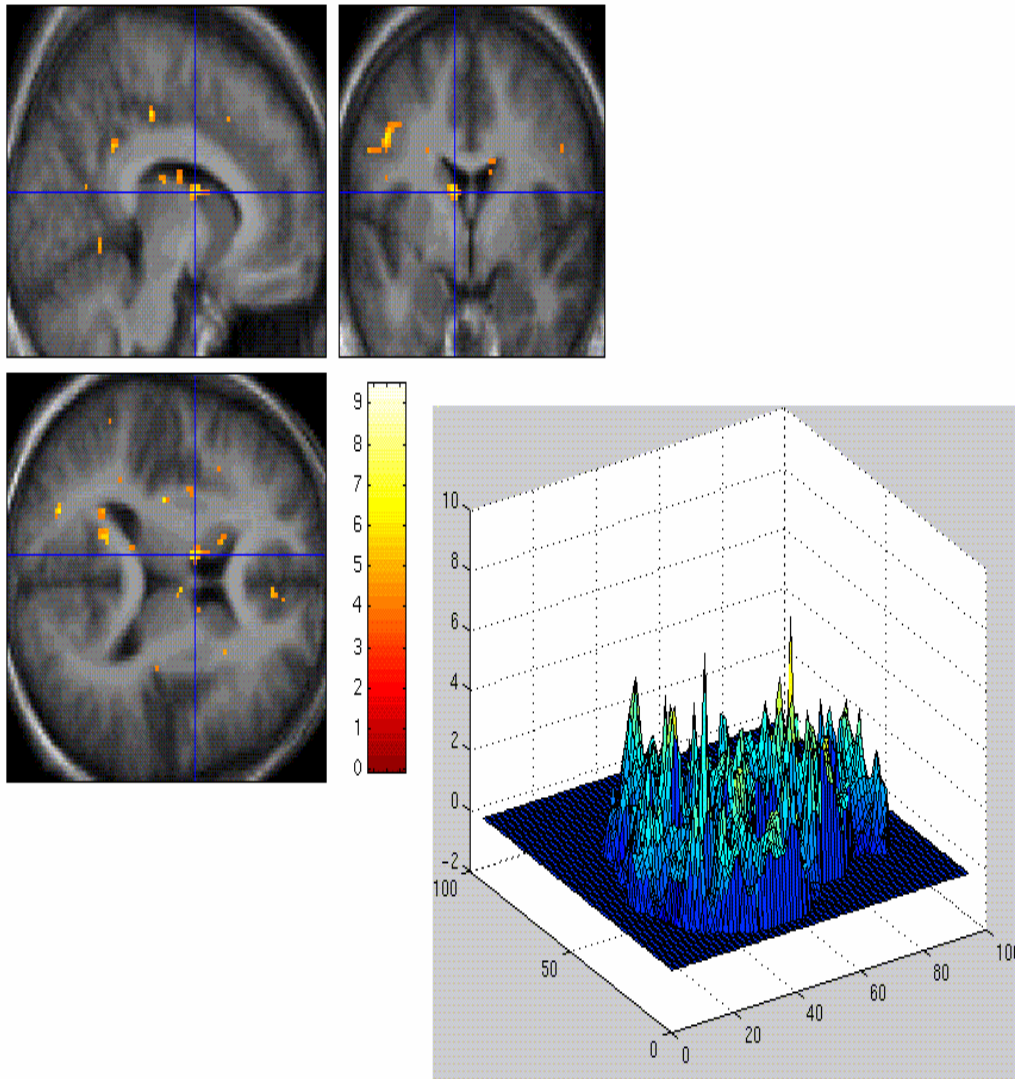


Figura 10: Activación obtenida en el análisis de grupo (11 sujetos), visualizada sobre una imagen media de los cerebros (normalizados) de todos los sujetos; la gráfica de la derecha muestra el valor de los estadísticos  $t$  de uno de los cortes de la imagen “mapa-estadístico” del análisis grupal.

## **DISCUSIÓN**

Los resultados de la muestra global analizada fueron acordes con el modelo de una compleja conectividad funcional para la atención y el control de los automatismos. Se halló activación del cíngulo anterior, en concreto del área 32 de Brodmann, en concordancia con estudios previos realizados con RMf (Peterson et al., 1999; McDonald et al., 2000) y estudios que utilizaron PET (Pardo et al., 1990, 1991; Bench et al., 1993). Al igual que Pardo et al. (1991) y Bench et al. (1993), el área 24 no se activó en los sujetos de este estudio. Cada vez existe más evidencia del papel diferencial de distintas regiones del cíngulo anterior. El análisis de correlaciones interregionales llevado a cabo por Peterson et al. (1999) con 34 sujetos ha mostrado que el cíngulo anterior estaría funcionalmente ligado a múltiples regiones cerebrales. Según estos autores, el cíngulo anterior parece tener una distribución topográfica en la que los aspectos sensoriales, memoria de trabajo y vigilancia estarían posicionados más rostralmente y la selección de la respuesta, planificación motora y respuesta motora más caudalmente.

No obstante, en este estudio el cíngulo anterior no se activó de forma selectiva, sino que por el contrario, aparecían fuertes activaciones en otras regiones cerebrales. La activación de las regiones subcorticales (tálamo y núcleo caudado) podría explicarse por la implicación de éstos en los circuitos fronto-estriales (Alexander et al., 1986). Las activaciones de ambas estructuras han sido también halladas por Peterson et al. (1999), en la amplia red funcional que proponen para el efecto Stroop a partir de un estudio de patrones funcionales en 34 sujetos. La activación del área 44 izquierda probablemente fue debida a que la respuesta indicada a los sujetos era habla subvocal.

En un estudio lesional previo, nuestro equipo observó dos regiones ligadas a la alteración del efecto Stroop claramente diferenciadas, el cíngulo anterior respecto a la velocidad de respuesta y el córtex dorsolateral derecho respecto a la capacidad de ejecución (número de errores) (Vendrell et al., 1995). Posteriormente, los datos procedentes del análisis de patrones lesionales en la esclerosis múltiple apoyaron también el papel del lóbulo frontal derecho en el Stroop (Banich et al., 2000). En el presente estudio funcional no se ha detectado activación frontal derecha significativa a nivel grupal, aunque sí a nivel individual. Ello podría ser debido a la facilidad de la tarea en personas jóvenes, sanas y altamente escolarizadas.

La ausencia de consistencia individual podría deberse a distintas razones. Una de ellas puede ser el estilo cognitivo personal para la solución del conflicto. El conflicto Stroop puede resolverse potenciando la percepción del color a denominar, con lo que se activarían preferentemente regiones posteriores, inhibiendo la respuesta motora (posible papel preferente de los ganglios basales) o potenciado la respuesta (posible papel del cíngulo anterior). La disociación anterior posterior ha sido descrita previamente (Pujol et al., 2001)

Otra de las limitaciones de este estudio ha sido la ausencia de registro de la respuesta. El hecho de no tener que dar una respuesta oral o manual explícita puede favorecer el uso de estrategias de potenciación del procesamiento del estímulo (color). El lenguaje produce movimientos de la cabeza que podrían contaminar los resultados de la RMf y el uso de paneles para respuesta de distintos dedos asociados al color complica considerablemente el diseño y su interpretación. De aquí que algunos autores (Bush et al., 1998, 1999) hayan planteado como solución utilizar la forma de Stroop numérico.

Desde el punto de vista técnico, el test de Stroop se llevó a cabo con una máquina 1,5 Tesla Signa GE (Milwaukee, WI) cuya secuencia estaba limitada la adquisición de 639 imágenes. Probablemente con un mayor número de imágenes adquiridas se hubiese obtenido una mayor activación cortical y una mayor potencia y consistencia de la activación.

Una de las principales ventajas descritas de la RMf es la posibilidad de detectar cambios de señal en un único sujeto. No sería necesario combinar los mapas de activación de varios individuos para alcanzar suficiente sensibilidad (Kwong et al., 1992; Ogawa et al., 1992). La topografía tanto morfológica como funcional del cerebro no es idéntica para diferentes sujetos y, por lo tanto, la combinación de datos espaciales de diferentes sujetos resulta necesariamente en una reducción de señal (Cohen et al., 1994). Los resultados en las tareas motoras suelen ser más consistentes, por ejemplo, Piñeiro et al. (2001 a y b) en una tarea motora de secuenciación de cuatro dedos aplicada a 14 sujetos obtuvieron variación en el número de áreas activadas, las áreas somatomotoras, somatosensoriales y premotoras se activaron contralateralmente en todos los casos, en cambio el área motora suplementaria se activo en 10, y las visuales de asociación en 10. Probablemente cuanto más compleja es una función mayor dificultad en contar con activaciones constantes para todos los sujetos.

Según los resultados de este estudio, este diseño Stroop estándar usado no serviría clínicamente para indicar el buen o mal funcionalismo del cíngulo anterior de forma individual ya que aproximadamente un 40% de los sujetos no activaría de forma significativa la región.



## **ESTUDIO 2:**

### **CORRELACIÓN ENTRE MORFOLOGÍA Y DÉFICIT ATENCIONAL EN LA ESQUIZOFRENIA**

#### **OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

En este estudio se pretende identificar las regiones cerebrales relacionadas con la disfunción atencional en la esquizofrenia. Según nuestro conocimiento no existen estudios previos que hayan analizado una posible correlación entre anomalías estructurales y déficits cognitivos bien establecidos (tal como el de la ejecución en el CPT-IP) en la esquizofrenia.

Nuestra hipótesis es que las estructuras en los circuitos frontoparietales, tales como el tálamo, el giro cingulado, los giros angular y supramarginal, y sus conexiones podrían estar implicadas en el bajo rendimiento en el test CPT-IP.

Otro objetivo del presente estudio es utilizar la técnica de la Voxel-Based Morphometry (véase apartado 2.4.: morfometría cerebral general: uso de la Voxel-Brain Morphometry) para evidenciar diferencias morfológicas en pacientes esquizofrénicos varones, de primer episodio, no tratados farmacológicamente en comparación a sujetos control sanos.

#### **MÉTODO**

##### **Sujetos**

Se incluyeron trece pacientes masculinos con diagnóstico de esquizofrenia según criterios DSM-IV. Todos los sujetos tenían un diagnóstico de subtipo paranoide y eran pacientes de primer episodio. La media de edad era de 23.76, con una desviación estándar de 5.65 años. Los pacientes procedían del Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Todos estaban sin medicar en el momento de la exploración. Las características clínicas se describen en la tabla 4.

Los pacientes fueron apareados con trece sujetos varones controles por edad (media de edad 23.36, desviación típica 0.58) y estatus socioeconómico de sus padres (expresado en términos de mayor nivel educacional completado). Los sujetos control

fueron reclutados entre los voluntarios que respondieron a anuncios colocados en la facultad de Medicina y el Hospital Clínic de Barcelona. Los criterios de exclusión fueron la presencia de antecedentes psiquiátricos, neurológicos o de enfermedades sistémicas que pudiesen afectar el sistema nervioso central; así como consumo de sustancias psicoactivas.

Todos los sujetos fueron informados del procedimiento y objetivo del estudio y firmaron consentimiento antes de participar en él.

*Tabla 4: Características clínicas de los pacientes esquizofrénicos (todos son de subtipo paranoide, primer brote y libres de medicación)*

	BPRS	SAPS	SANS
sujeto 1	39	48	16
sujeto 2	44	45	13
sujeto 3	39	42	12
sujeto 4	34	21	47
sujeto 5	44	36	9
sujeto 6	37	31	0
sujeto 7	38	41	23
sujeto 8	42	43	41
sujeto 9	33	36	20
sujeto 10	51	65	42
sujeto 11	41	36	6
sujeto 12	55	74	32
sujeto 13	48	23	56

*BPRS= Brief Psychiatric Rating Scale (Overall y Gorham)*

*SAPS= Scale for the assessment of positive symptoms (NC Andreasen)*

*SANS= Scale for the assessment of negative symptoms (NC Andreasen)*

## **Material**

### ***Tarea de Atención***

Para la exploración neuropsicológica utilizamos una versión computerizada del Continuous Performance Test, Pares Idénticos (CPT-IP). Se utilizó un ordenador portátil (Hewlett Packard OmniBook Serie XE) con sistema operativo Windows 98. Cada estímulo aparecía en el monitor durante 100 msec, seguido de 1000 msec en los que la pantalla se mostraba en negro. Los estímulos eran 600 números de un solo dígito, de los que 90 eran estímulos diana (aquellos ante los que el sujeto debía responder), por lo que la probabilidad de los estímulos diana era del 15%.

## **Procedimiento**

### *Exploración neuropsicológica*

La exploración neuropsicológica se realizó una hora antes de la sesión de resonancia magnética. El CPT se administró en un despacho del Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínic de Barcelona. Todos los sujetos recibieron información detallada del propósito evaluativo de la tarea así como de la investigación en curso y dieron consentimiento escrito. A los sujetos se les pedía que respondieran (mediante la pulsación de un botón) siempre que detectasen la aparición sucesiva de un mismo número durante la secuencia. El investigador permanecía en el despacho mientras el sujeto realizaba la tarea. El programa recogía automáticamente el tiempo de respuesta y los errores y proporciona medidas del tiempo de reacción, de los errores de comisión (falsas alarmas), errores de omisión,  $d'$  (medida de distraibilidad) y  $\beta$  (y  $\ln \beta$ ) (medida del sesgo de respuesta o el criterio de decisión) (Cornblatt et al., 1989).

### *Adquisición de las IRM.*

Los datos de neuroimagen fueron obtenidos durante un examen clínico rutinario de RM, utilizando una máquina GE Signa 1.5 T (General Electric, Milwaukee, WI) del Centro de Diagnóstico por la Imagen del Hospital Clínic de Barcelona. Se adquirió una secuencia de imágenes de alta resolución potenciadas en T1 mediante una secuencia

Spoiled Gradient Echo (SPGR, IR-PREPPED, TR/TE= 12.1/5.2 ms, TI= 300 ms, FOV= 24x24 cm, matriz= 256x256, ángulo de impulsión=20°). Se adquirieron cortes contiguos coronales de un milímetro de grosor cubriéndose la totalidad del cerebro.

## **ANÁLISIS DE DATOS**

### *Análisis de los datos del CPT-IP*

Los datos de tiempo de reacción, errores de omisión, errores de comisión,  $d'$  y  $\ln \beta$  fueron comparados entre los grupos control y grupo de pacientes mediante tests t de Student para muestras independientes, con el programa estadístico SPSS v. 10. El umbral de significación estadística establecido fue una probabilidad (bilateral) inferior a 0.05.

### *Análisis de las IRM (Voxel-Based Morphometry, VBM)*

Las imágenes de IRM fueron registradas en formato DICOM (archivos individuales que corresponden cada uno a un corte de un volumen). Los datos de las RM se procesaron en una SUN Workstation equipada con Solaris 8. La reconstrucción volumétrica del cerebro se llevó a cabo mediante el programa informático ANALYZE 3.0 (Biomedical Imaging Resource, Mayo Foundation, Rochester, Minnesota), se aplicó reorientación de las imágenes volumétricas en plano axial e interpolación con la opción de "forced cubic" del sistema. Los volúmenes resultantes se transformaron a formato ANALYZE 7.5, compatible con el software SPM99 (*Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, UK*).

Todos los procesos analíticos de las imágenes volumétricas se llevaron a cabo mediante el programa SPM99, operando con Matlab 6.1 (MathWorks, Natick, MA).

Un único investigador realizó manualmente la reorientación previa de las imágenes, consistente en la determinación de la comisura anterior y la reorientación (traslación y rotación en los tres ejes cartesianos) según la dirección comisura anterior - comisura posterior. Las imágenes reorientadas se transformaron espacialmente a fin de poder tener todas las imágenes en un mismo sistema (MNI, Montreal Neurologic Institute) de

coordenadas estandarizado (proceso de normalización) . Esto se logró mediante el registro de cada una de las imágenes con una plantilla estándar (“template” T1 del SPM), minimizando la diferencia de cuadrados entre ellas. El primer paso de la normalización espacial se hizo estimando las transformaciones óptimas precisas de 12 parámetros (3 rotaciones, 3 traslaciones, 3 zooms y 3 “recortes”) para adecuar la imagen al *template* (Ashburner y Friston, 1997). Se utilizó una aproximación Bayesiana a fin de minimizar las transformaciones innecesarias utilizando un conocimiento previo de la variabilidad del tamaño del cerebro. El segundo paso de la normalización se hizo para adecuar las diferencias en la forma entre las dos imágenes, utilizando para ello una modulación basada en una combinación de funciones no lineales (funciones tipo coseno tridimensionales). El registro no lineal se hizo mediante la estimación de los coeficientes de las funciones básicas que minimizan la diferencia de cuadrados entre la imagen y el *template* y que a la vez asegura el suavizado de las deformaciones. Este método no trata de solapar cada una de las localizaciones corticales con exactitud sino que meramente corrige las diferencias globales en la forma del cerebro (Ashburner y Friston, 2000).

A partir de las imágenes espacialmente normalizadas, mediante un proceso de segmentación automático, se obtuvieron tres imágenes de probabilidad para la sustancia gris (SG) la sustancia blanca (SB) y el líquido cefalorraquídeo (LCR). Para la clasificación de los píxeles en una u otra imagen, este proceso utiliza una combinación entre la intensidad de cada píxel y los mapas de conocimiento a priori integrados en el SPM99. La segmentación se completó con la opción “*lots of inhomogeneity corrections*”, la introducción de esta corrección de posibles inhomogeneidades del campo ha demostrado ser efectiva en la clasificación de los vóxeles ambiguos de imágenes contaminadas por artefactos sin alterar el resultado de la clasificación de aquellas imágenes que realmente presentan un bajo o nulo grado de inhomogeneidades (Ashburner y Friston, 2000). Los restantes vóxeles no pertenecientes al cerebro (cráneo, meninges...) se excluyeron de las imágenes segmentadas de SG mediante el uso de una máscara binaria del cerebro (Sowell et al., 1999).

Las imágenes normalizadas se suavizaron con un núcleo gaussiano isotrópico (caracterizado por el “full width at half maximum”, FWHM = 8 mm) para crear un promedio local interpolado de los píxeles vecinos. La amplitud del núcleo gaussiano determina la escala de máxima sensibilidad para evidenciar los cambios morfológicos. El uso de este núcleo posibilita, además, una distribución de los datos

más adecuada a una curva gaussiana, con ello se incrementa la validez de los posteriores análisis estadísticos (Ashburner y Friston, 1999).

Las imágenes de SG resultantes se analizaron utilizando una comparación de grupos del SPM99. Para poder establecer el sentido de las diferencias en la densidad de SG, se llevó a cabo dos comparaciones mediante tests t de Student unilaterales: pacientes>controles y pacientes<controles.

El umbral de significación utilizado fue el de una puntuación t cuya probabilidad fuera inferior a 0.001 (no corregida). Para excluir los clústeres más pequeños se aplicó un umbral de tamaño de 20 vóxeles contiguos al análisis de los datos estructurales. Se calcularon los valores de la probabilidad no corregida puesto que la corrección del software para comparaciones múltiples (diseñada originariamente para analizar datos de imágenes funcionales) es muy estricta cuando se aplica al análisis de los datos estructurales. Para evaluar la significación global del SPM se llevaron a cabo 15 análisis con los datos permutados; para ello, los 26 sujetos (pacientes y controles) fueron aleatoriamente asignados a dos grupos, procediendo de igual manera durante estos 15 comparaciones adicionales, en estos análisis se utilizó el mismo umbral de significación e igual extensión de tamaño de clúster que en la comparación original entre pacientes y controles (Sowell et al., 1999; Wilke et al., 2001).

También se realizó una correlación entre de los mapas de densidad de SG y la puntuación d' del CPT, tanto para los pacientes esquizofrénicos como para los sujetos control, utilizando el modelo de regresión simple (simple regression) implementado en el SPM99. El umbral de significación utilizado en este análisis fue igualmente de  $p < 0.001$  (no corregida); de la misma manera se estableció como tamaño de vóxel mínimo 15 vóxeles contiguos. También en este caso se realizaron una prueba de 15 permutaciones adicionales, donde las puntuaciones d' se asignaron aleatoriamente a cada uno de los sujetos. El umbral de significación y tamaño de vóxel para estos tests de permutación fue el mismo que para los análisis de la correlación original. Finalmente, se realizó la regresión simple con escalas de sintomatología positiva y negativa.

Dado que el template del SPM99 no se corresponde exactamente con el espacio Talairach, se realizó la transformación de las coordenadas MNI obtenidas de los resultados SPM99 a unas coordenadas Talairach, utilizando para ello la rutina mni2tal de Matthew Brett incluida en el software del SPM.

## RESULTADOS

### *Resultados del CPT-IP*

En la tabla 5 se muestran los datos relativos a la ejecución en la prueba CPT-IP de los controles y de los pacientes esquizofrénicos. Estos últimos mostraron de forma significativa un mayor número de errores de comisión y de omisión que los controles, así como una puntuación  $d'$  significativamente inferior.

Tabla 5: Resultados del CPT-IP

		Media (msec)	SD	T	p (bilateral)
<b>Tiempo de Reacción</b>	esquizofrenia	552.04	76.65	-0.208	0.837
	control	556.97	40.63		
<b>Errores de Omisión</b>	esquizofrenia	17.47	12.51	3.655	0.001
	control	4.31	3.59		
<b>Errores de Comisión</b>	esquizofrenia	10.60	9.53	3.001	0.006
	control	2.31	3.04		
<b>Puntuación <math>d'</math></b>	esquizofrenia	3.14	0.89	-4.215	0.000
	control	4.36	0.58		
<b>beta</b>	esquizofrenia	9.04	4.96	-1.327	0.196
	control	12.08	7.14		

### **Permutaciones**

Para los resultados de los mapas estadísticos paramétricos del grupo de estudio se utilizó un umbral de significación  $p < 0.001$  con un tamaño de clúster mínimo de 20 vóxeles contiguos. En la correlación, el umbral de significación fue  $p < 0.001$  con un tamaño de clúster mínimo de 15 vóxeles. La media de clústers significativos obtenidos en las 15 comparaciones entre grupos aleatorias fue 0.2 (SD = 0.46; rango de 0 a 1) en comparación con los 10 clústers significativos del estudio VBM. En el caso de las correlaciones entre datos de puntuación  $d'$  permutados y densidad de SG, la media de clústers significativos fue 0.4 (SD = 0.6; rango 0 a 2) comparado con los 12 clústers significativos del estudio de la correlación original.

### **VBM: estudio de la SG**

La concentración local de SG se vio reducida en los pacientes esquizofrénicos en varios clústers (ver tabla 6 y figura 11) localizados en el giro cingulado anterior (BA 32), giro frontal inferior izquierdo y el claustro derecho. A nivel subcortical, se encontraron diferencias en los núcleos pulvinar izquierdo y en los núcleos dorsomediales del tálamo, así como en la cabeza del núcleo caudado bilateralmente. También se halló una reducción de la SG en el hipocampo izquierdo y el giro parahipocámpico. Se observó un clúster adicional en el cerebelo superior izquierdo.

Se detectaron incrementos de SG en el grupo de pacientes esquizofrénicos respecto al grupo control, en el putamen izquierdo, la ínsula izquierda, el giro supramarginal derecho (BA 40) y el giro temporal superior izquierdo (ver tabla 7 y figura 12).



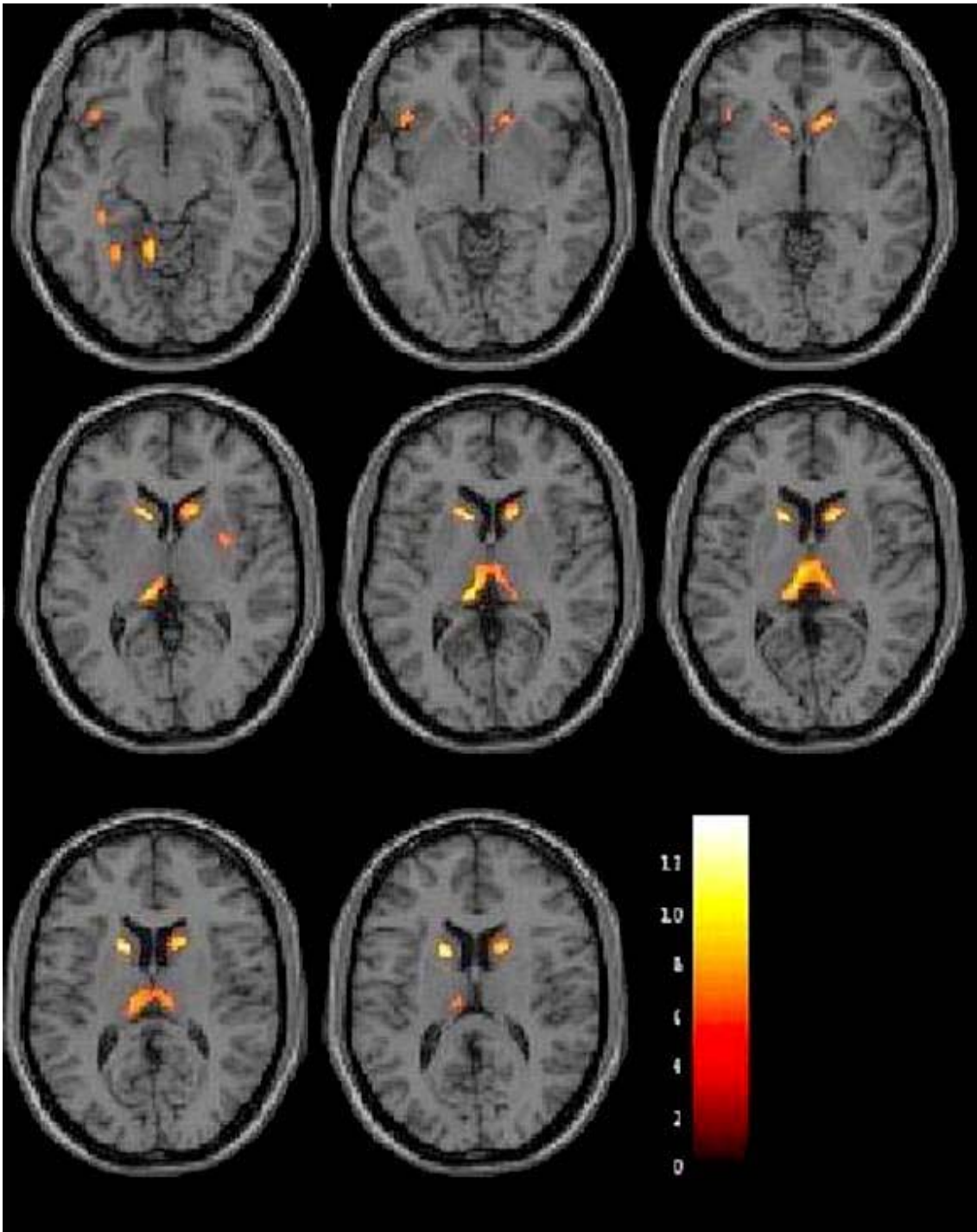


Figura 11: Resultado del análisis de VBM: disminución regional densidad de SG en los pacientes mostrada sobre cortes axiales de una imagen de RM ponderada T1, en formato anatómico (izquierda es izquierda).

Tabla 6: Análisis de VBM : reducción de densidad de la SG local en los pacientes

Coordenadas Talairach (x y z)	Estructura	p (no corregida)	Dimensión del clúster
-12 10 11	Caudado izquierdo (cabeza)	<0.001	125
-12 -28 56	Pulvinar izquierdo (tálamo)	<0.001	269
-5 -18 8	Dorsomedial izquierdo (tálamo)	<0.001	
5 -16 8	Dorsomedial derecho (tálamo)	<0.001	
12 10 10 11 18 1	Caudado derecho (cabeza)	<0.001	141
-9 -51 -10	Cerebelo izquierdo	<0.001	53
9 24 33 10 32 25	Cingulado anterior derecho (BA 32)	<0.001	23
-29 -53 -10	Giro fusiforme izquierdo	<0.001	23
-32 -20 -16	Hipocampo izquierdo	<0.001	58
-32 -35 -10	Giro parahipocámpico izquierdo	<0.001	
31 2 1	Claustro derecho	<0.001	24
-43 19 -7	Giro frontal inferior izquierdo	<0.001	31
-3 -69 -19	Cerebelo izquierdo	<0.001	20

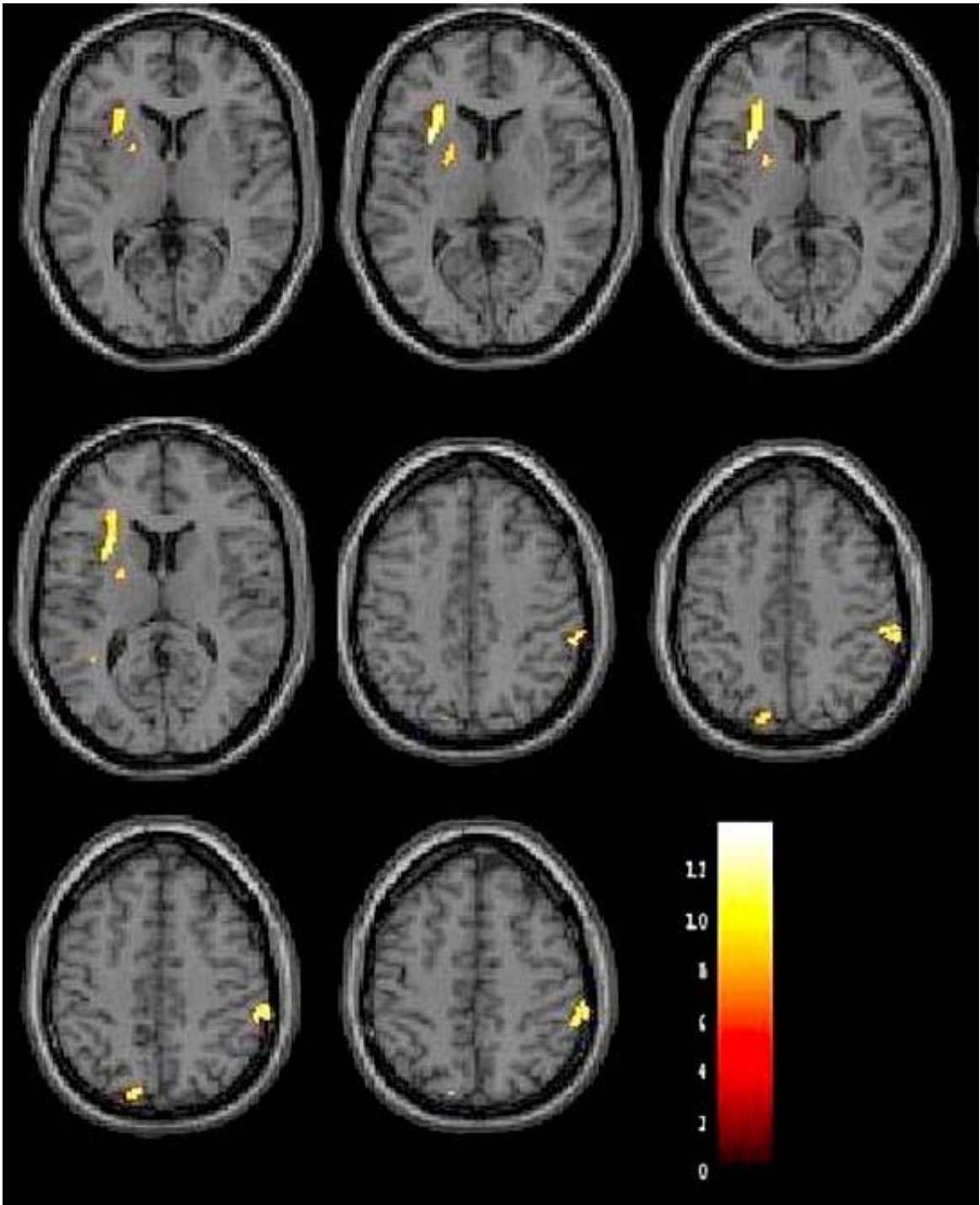


Figura 12: resultados del análisis VBM: incrementos locales de densidad de la SG en los pacientes esquizofrénicos sobre cortes axiales en una imagen T1 en formato anatómico (izquierda es izquierda).

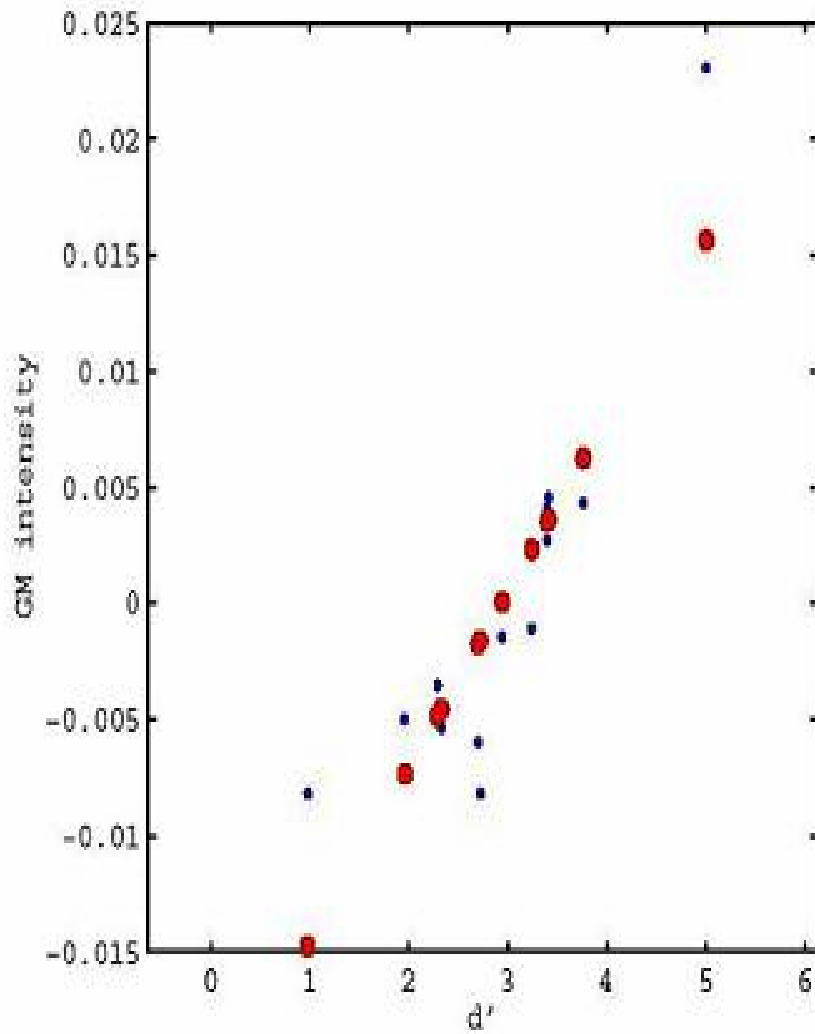
Tabla 7: Análisis VBM : incrementos en la densidad regional de SG en los pacientes

Coordenadas		p (no corregida)	dimensión del clúster
Talairach	estructura		
(x y z)			
-31 14 12	Ínsula izquierda	<0.001	135
-17 -27 -18	Cerebelo izquierdo	<0.001	55
58 -33 42	Giro supramarginal derecho (BA 40)	<0.001	47
-37 -50 16	Giro temporal superior izquierdo (BA 22)	<0.001	35
-23 0 10	Putamen izquierdo	<0.001	21
-21 7 5			

### Correlaciones

Los resultados de las correlaciones CPT-SG se resumen en la tabla 8. En los pacientes esquizofrénicos se obtuvo una correlación positiva significativa entre la densidad de SG y las puntuaciones d' localizada en el tálamo izquierdo (ver figura 13), el giro angular (BA 39) y supramarginal (BA 40) izquierdos, así como en los giros frontal inferior y postcentral izquierdos. No se halló ninguna correlación negativa.

Tampoco se encontraron correlaciones entre los mapas de densidad de sustancia gris y ninguna de las escalas clínicas BPRS, SAPS o SANS.



*Figura 13: pendiente de la recta de regresión localizada en el núcleo talámico izquierdo*

En los sujetos control no se obtuvo correlaciones significativas entre la puntuación  $d'$  y la densidad de SG.

Tabla 8: regresión positiva entre la puntuación  $d'$  y la densidad de SG en los pacientes esquizofrénicos.

Coordenadas Talairach (x y z)	Estructura	p (no corregida)	dimensión clúster
-19 -28 8	Tálamo izquierdo	<0.001	38
-61 -36 22	Giro supramarginal izquierdo (BA 40)	<0.001	18
-55 -62 36	Giro angular izquierdo (BA 39)	<0.001	15
-56 6 20	Giro frontal inferior izquierdo	<0.001	18
21 -93 -12	Giro fusiforme izquierdo	<0.001	71
-39 -30 55	Giro postcentral izquierdo	<0.001	37

## **DISCUSIÓN**

En el análisis de VBM encontramos un decremento significativo de la densidad de SG en diferentes regiones cerebrales que ya habían sido identificadas como zonas dañadas en la esquizofrenia. El decremento en el giro frontal izquierdo, en el hipocampo izquierdo y en el giro parahipocámpico en pacientes concuerda con los resultados obtenidos por Hulshoff et al. (2001); y Wilke et al. (2001) en sus respectivos estudios de VBM. También encontramos diferencias estadísticamente significativas en los núcleos pulvinar izquierdo y dorsomedial del tálamo, y bilateralmente en las cabezas de los núcleos caudados.

El decremento del tamaño del tálamo ha sido una de los hallazgos más consistentes en la literatura, aparte de un aumento del tamaño ventricular (Andreasen et al., 1994). Las anomalías en el tálamo y en la sustancia blanca adyacente han sido documentadas en diversos estudios que han utilizado tanto la neuroimagen in vivo como las técnicas morfométricas *post mortem* (Pakkenberg et al., 1990, 1992, 1993; Danos et al., 1998; Popken et al., 2000; Young et al., 2000; Byne et al., 2001). Los hallazgos más consistentes proceden de autopsias. Se ha descrito un menor volumen del tálamo y un decremento en el número de células en el núcleo dorsomedial (Pakkenberg et al., 1990, 1992, 1993; Young et al., 2000). De forma similar, también se ha descrito un menor volumen en el núcleo pulvinar del tálamo (Byne et al., 2001, 2002). Los núcleos dorsomedial y pulvinar son los mayores núcleos de asociación del tálamo, ambos tienen una gran cantidad de conexiones con el córtex prefrontal dorsolateral y con otras regiones cerebrales implicadas en la esquizofrenia.

El decremento en la densidad de la sustancia gris en los núcleos caudados se podría explicar por el hecho de que todos los pacientes eran *de novo* y nunca habían sido medicados. En estudios previos se ha descrito una reducción a nivel bilateral del volumen del caudado, pero no del putamen, en pacientes esquizofrénicos de primer brote no medicados (Shenton et al., 2001).

También hemos encontrado decrementos en la SG en el giro cingulado anterior (BA 32), en concordancia con el estudio de Paillère-Martinot et al. (2001); así como en el cerebelo superior y el claustro izquierdos.

Los incrementos en la SG en el putamen izquierdo corroboran el estudio VBM llevado a cabo por Wilke et al. (2001). El aumento del tamaño de los ganglios basales ha sido repetidamente descrito en pacientes de esquizofrenia (Hulshoff et al., 2001; Shenton et al., 2001; Wilke et al., 2001). En nuestra muestra, también se han observado incrementos en la ínsula y el giro temporal superior derecho. Estos hallazgos parecen contradecir a los descritos por Crespo-Farroco et al. (2000), quienes hallaron una reducción significativa en el tamaño de la superficie cortical y del volumen de sustancia gris en el córtex insular izquierdo en 25 hombres esquizofrénicos de primer episodio y sin medicar. De todos modos, nuestro estudio no tenía en cuenta los cambios de volumen, ya que utilizamos la normalización espacial para eliminar las diferencias de posición y de volumen (Ashburner y Friston, 2001). Por otro lado, en los estudios VBM realizados por Hulshoff et al. (2001) y por Wilke et al. (2001) también se ha descrito un decremento en la densidad de la sustancia gris de la ínsula izquierda en pacientes medicados. Sería recomendable un análisis meticuloso con una muestra mayor. En

este estudio se halló igualmente un incremento de la sustancia gris en el giro supramarginal derecho (BA 40) en los pacientes. Este incremento podría ser debido a la ausencia en los pacientes esquizofrénico de la normal asimetría interhemisférica del lóbulo parietal inferior (izquierdo mayor que derecho), que ya ha sido descrita anteriormente (Niznikiewicz et al., 2000).

Wilke et al. (2001) evaluaron una posible relación entre el grado de afectación clínica de la enfermedad y la morfología cerebral en la esquizofrenia. Encontraron que una menor puntuación en el Global Assessment of Functioning se asociaba con un menor volumen de sustancia gris el giro frontal inferior y en el lóbulo parietal inferior. Además, Paillère-Martinot et al. (2001) encontraron una correlación negativa entre la puntuación en la escala de síntomas negativos PANSS y el volumen de sustancia gris en regiones adyacentes a ambos lados del cíngulo anterior y de la cápsula interna derecha. En el presente estudio no se halló ninguna correlación clínica significativa. Esta discrepancia puede deberse a la selección de la muestra: en este estudio los resultados provienen de una muestra muy homogénea de pacientes de primer episodio, no medicados y de subtipo paranoide cuyo grado de severidad de la enfermedad puede ser demasiado similar para obtener significación en el estudio de la correlación de esta variable.

No hay estudios previos que hayan analizado la posible correlación entre un déficit bien conocido, como la ejecución en el CPT-IP y la morfología cerebral en pacientes esquizofrénicos. Se eligió el índice de detección de señal,  $d'$ , para el estudio de la correlación por ser el más frecuentemente utilizado para medir la capacidad atencional en los estudios que usan el CPT-IP; una óptima ejecución en la prueba se refleja en una elevada puntuación  $d'$  (Cornblatt y Malhotra, 2001). En el estudio neuropsicológico, la ejecución de los pacientes esquizofrénicos resultó ser significativamente inferior a la de los sujetos control. Estos resultados coinciden con los descritos previamente sobre la especificidad de este déficit en paciente crónicos (Cornblatt et al., 1989, 1997; Laurent et al., 2000[a]), así como en pacientes en las etapas más tempranas de la enfermedad (Cornblatt et al., 1997, 1998).

En relación al análisis de las correlaciones, encontramos correlaciones positivas significativas en el grupo de pacientes entre la densidad de sustancia gris y la puntuación  $d'$  en el tálamo izquierdo y en los giros angular (BA 39) y supramarginal (BA 40 izquierdo), así como en los giros frontal inferior y postcentral izquierdos. En contraste, no encontramos correlación entre la puntuación  $d'$  y la densidad de sustancia blanca ni gris en el grupo control. Estos hallazgos sugieren que las



regiones mencionadas pueden estar implicadas en el déficit atencional fuertemente ligado a la enfermedad. En este contexto, las correlaciones observadas en el tálamo izquierdo y en las regiones parietales inferiores resultaron de especial interés. Los pacientes esquizofrénicos parecen mostrar una reducción en la densidad de la sustancia gris a ambos lados del tálamo y un incremento de la misma en el lóbulo parietal inferior derecho (regiones supramarginal y angular).

Andreasen et al. (1994) propusieron que las anomalías en las estructuras de la línea media que controlan la atención y el procesamiento de la información, en particular el tálamo y la red neuronal medial relacionada, podría explicar la multiplicidad de signos y síntomas de la enfermedad. El tálamo funcionaría como la mayor estación de recepción de información procedente del sistema reticular activador, de estructuras implicadas en la emoción y la memoria tales como la amígdala y de las áreas corticales de asociación. Así pues, el tálamo podría desempeñar una función importante en el filtrado, entrada, procesamiento y transmisión de la información. Además, los giros angular y supramarginal forman parte del córtex de asociación heteromodal, que ha sido propuesto como el lugar de disfunción clave en la esquizofrenia (Pearlson et al., 1996). Más aún, sus conexiones neuroanatómicas recíprocas con los lóbulos prefrontal y temporal son también relevantes, dado que conectan regiones cerebrales en las que se han detectado disfunciones relacionadas con la enfermedad (Niznikiewicz et al., 2000; Shenton et al., 2001). De hecho, el lóbulo parietal tiene una reconocida importancia en los procesos que probablemente se ven afectados en la esquizofrenia, tales como lenguaje (Mesulam, 1990), memoria de trabajo espacial (Tek et al., 2002) y atención (Franke et al., 1994; Katz et al., 1996; Cornblatt et al., 1989, 1997, 1998; Harrison et al., 1999; Laurent et al., 1999, 2000[a]; Liu et al., 2000; Cornblatt y Malhotra, 2001). Cabe añadir que el córtex parietal posterior parece estar implicado en el “sistema atencional posterior” (Posner y Peterson, 1990), así como lo están los núcleos talámicos pulvinares y los colículos superiores.

En resumen, el hallazgo de déficit localizados de la SG en pacientes esquizofrénicos confirma los resultados de los estudios previos. En este estudio, podemos además demostrar una correlación significativa entre densidad regional de la sustancia gris y la ejecución en la tarea CPT-IP en los pacientes esquizofrénicos. Además, nuestra investigación pone en evidencia que hay una fuerte implicación de las estructuras talámicas y del lóbulo parietal inferior en los déficits atencionales observados en los

pacientes esquizofrénicos. Las diferencias en la estructura del núcleo talámico y del córtex parietal inferior en controles *vis-à-vis* puede explicar el déficit atencional en la esquizofrenia.

Los hallazgos del presente estudio proporcionan datos adicionales que apoyan la hipótesis de que existen anomalías cerebrales en la esquizofrenia presentes en la instauración de los síntomas y que pueden desempeñar un importante papel en el mecanismo psicopatológico de la enfermedad, especialmente en el déficit atencional. Igualmente refuerza los datos previos respecto a los decrementos en la atención medidos con el CPT-IP en los pacientes esquizofrénicos de primer brote.

## ESTUDIO 3

### PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL REGIONAL DURANTE LA EJECUCIÓN DEL CPT EN PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS: ESTUDIO MEDIANTE RMf

#### OBJETIVOS E HIPÓTESIS

En este estudio pretendemos investigar los patrones diferenciales de activación durante la ejecución del CPT entre pacientes esquizofrénicos y sujetos control. También pretendemos correlacionar el rendimiento en la prueba CPT con las regiones cerebrales activadas durante la ejecución de la misma, tanto en los pacientes esquizofrénicos como en los sujetos control. Nuestra hipótesis es que las estructuras de la red frontoparietal, tales como el tálamo, el hipocampo, el giro cingulado, los giros angular y supramarginal, así como sus conexiones estarán implicadas en la ejecución de la prueba CPT-IP y además se mostrarán activadas de manera diferente entre el grupo de pacientes y el grupo control.

#### MÉTODO

##### Sujetos

En el estudio se incluyeron catorce pacientes diagnosticados de esquizofrenia según criterios DSM-IV. Los pacientes procedían del Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínic de Barcelona. Los datos clínicos están descritos en la tabla 9.

Tabla 9: Características clínicas de los pacientes. Todos con diagnóstico paranoide excepto el paciente 9 (residual) y el paciente 8 (indiferenciado)

	Medicación (mg/día)	SAPS	SANS
paciente 1	4.5 risperidona	12	28
paciente 2	400 quetiapina 20 propanolol 10 diacepam	0	10
paciente 3	5 risperidona	4	9
paciente 4	2 risperidona 4 biperideno	5	6
paciente 5	1.5 risperidona 4 biperide 150 imipramina	0	30
paciente 6	1.5 risperdal	0	5
paciente 7	1 risperidona 8 reboxetina	0	38
paciente 8	4 risperidona	12	28
paciente 9	6 risperidona 7.5 trifluoperazina 40 citalopran 3 lora	7	34
paciente 10	2 risperidona 3 400 clozapina	41	23
paciente 11	1 risperidona 1 biperideno 800 tocoferol	0	12

paciente 12	4 risperidona 1 loracepam	36	38
paciente 13	1.5 risperidona 4 reboxetina	0	6
paciente 14	3 risperidona 5 loracepam 200 clozapina	20	30

Los pacientes se emparejaron con catorce sujetos control sanos de acuerdo con las variables edad, género y nivel socioeconómico de sus padres, expresado en términos del mayor nivel educacional completado por uno de ellos. Los sujetos control fueron reclutados entre los voluntarios que respondieron a anuncios colocados en la facultad de Medicina y el Hospital Clínic de Barcelona. Los criterios de exclusión fueron la presencia de antecedentes psiquiátricos, neurológicos o de enfermedades sistémicas que pudiesen afectar el sistema nervioso central; así como consumo de sustancias psicoactivas.

Todos los sujetos fueron informados del procedimiento y objetivo del estudio y firmaron consentimiento antes de participar en él. Los pacientes esquizofrénicos tomaban toda medicación neuroléptica (ver tabla 9) cuando se realizó el estudio.

## **Material**

### *Tarea de Atención (exploración neuropsicológica)*

Para la exploración neuropsicológica se utilizó una versión computerizada del Continuous Performance Test, versión de Pares Idénticos (CPT-IP). El test original consiste en dos series independientes de estímulos complejos (números de cuatro dígitos y figuras sin sentido); el sujeto debe responder cuando un estímulo se presenta consecutivamente repetido (Cornblatt et al., 1994). A fin de utilizar en la evaluación neuropsicológica una versión del test similar a la que utilizamos durante la exploración mediante RMf, se construyó una versión de la serie de números del CPT-IP, consistente en una presentación serial de números de un dígito. Cada número

permanecía en pantalla durante 100 ms, seguido por un intervalo de 1000 ms en que se presentaba la pantalla en negro. Los estímulos fueron 600 números un solo dígito, 90 de los cuales eran estímulos diana (aquéllos ante los que el sujeto debe responder), de forma que la probabilidad de los estímulos diana era del 15%.

#### *Tarea de atención (durante la sesión de RMf)*

La tarea de atención que los sujetos debían realizar durante la exploración de RMf estuvo compuesta por dos tipos de tareas, la tarea de atención (CPT) y la tarea control.

Los bloques de CPT consistían de 200 estímulos. Cada estímulo aparecía en la pantalla durante 100 msec, seguidos de un espacio de 1000 msec en el que se mostraba la pantalla en negro. Los estímulos eran números de un solo dígito. La probabilidad para las dianas era de 20% (40 estímulos diana de un total de 200 estímulos). Los tiempos de respuesta eran registrados de forma automática por el programa. A partir del registro de las respuestas se calcularon el tiempo de reacción, los errores de comisión y de omisión, el parámetro  $d'$  (medida de discriminabilidad) y  $\beta$  (una medida del sesgo de respuesta o del criterio de decisión) (Cornblatt et al., 1989).

Los bloques de tarea control estaban constituidos por 80 estímulos iguales, consistentes en el número 1 escrito en tinta de color rojo. Cada estímulo aparecía en la pantalla durante 2500 ms, seguido por 500 ms donde se mostraba la pantalla en negro. La tarea control compartía con la tarea CPT la presentación de estímulos visuales numéricos así como la respuesta motora; sin embargo exigía una menor demanda atencional por parte del sujeto.

#### *Aparatos de presentación de los estímulos*

Durante el procedimiento de RMf se administró una versión computerizada del test CPT-IP. Los sujetos respondían con su mano derecha sobre una botonera de respuesta (*Fiber Optic Response Pad –fORP-, Current Desings, Philadelphia*, compatible con la máquina de RM). Los estímulos se presentaron en una pantalla que los sujetos veían a través del espejo colocado en la bobina de cráneo mediante la proyección a través de un aparato Sanyo Multimedia Prox-III desde un ordenador

portátil Hewlett Packard. La presentación se hizo a través del programa *Presentation* versión 0.41 (Neurobehavioral Systems, USA).

## **Procedimiento**

### *Exploración neuropsicológica*

La exploración neuropsicológica se realizó una hora antes de la sesión de resonancia magnética. Los sujetos fueron instruidos en contestar mediante el botón izquierdo del ratón cuando ocurriese la repetición sucesiva de un número cualquiera. El programa automáticamente registraba el tiempo de respuesta y los errores cometidos, calculando en base a ellos, el tiempo de reacción, los errores de omisión y comisión, el parámetro  $d'$  (una medida de discriminación) y el parámetro  $\beta$  (y  $\ln \beta$ ) (una medida del sesgo en la respuesta o criterio de decisión) (Cornblatt et al., 1989). El CPT se administró en un despacho del Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínic de Barcelona. El investigador permanecía en el despacho mientras el sujeto realizaba la tarea.

### *Adquisición de RMf*

Los datos se obtuvieron mediante un escáner clínico GE Signa 1,5 T (General Electric, Milwaukee, WI). Durante el estudio los sujetos se situaron en posición supina sobre la cama del escáner, con una bobina de cráneo situada alrededor de la cabeza. Para amortiguar el ruido se les proporcionó un juego de tapones de espuma a cada sujeto. A fin de minimizar el movimiento de la cabeza se les pidió a los sujetos que permaneciesen lo más quietos posible y se utilizaron almohadillas para mantener la cabeza fija.

Se describió a los sujetos la alternancia de tareas que constituían la prueba a realizar durante la sesión de RMf. Se les instruyó a responder mediante la botonera de respuesta (apretar los más rápidamente posible un botón):

- a) durante la condición CPT (números variados y rápidos en color blanco), siempre que el mismo número se repitiese de forma consecutiva en la secuencia
- b) durante la tarea control (número uno en color rojo) cada vez que el número uno escrito en rojo aparecía en pantalla.

Después de la adquisición de un localizador para situar los cortes de las imágenes se procedió a la obtención de las RMf mediante una secuencia EPI (echo planar) ponderada en T2\* (TR= 2000 ms; TE=40ms; FOV= 24x24; matriz de 64x64; ángulo de impulsión de 90°). Esta secuencia fue impulsada mediante el software “Real Time” desarrollado por General Electric que permite un número ilimitado de adquisiciones. Se obtuvieron 20 cortes axiales de 5 mm de grosor con un espacio de 1.5 mm entre ellos. Durante la secuencia de resonancia magnética funcional los sujetos realizaron las tareas que se les había previamente descrito. El examen durante la adquisición de RMf constó de dos secuencias que alternaba periodos de activación CPT (220 s) con períodos control (120 s), resultando un total de 11 min 20 s. En total se adquirieron 340 imágenes volumétricas de 20 cortes. El estudio se comenzó con la condición control.

Tras el estudio de RMf, se realizó una adquisición volumétrica de imágenes de alta resolución anatómica, ponderadas en T1 mediante una secuencia 3D FSPGR (TR/TE = 12/5,2; TI 300 1 nex; FOV = 24x24 cm; matriz 256x256); todos los datos se obtuvieron en plano axial a partir de cortes contiguos de 5 mm de grosor.

## **ANÁLISIS DE DATOS**

### *Análisis de los datos del CPT-IP*

Los datos de tiempo de reacción, errores de omisión, errores de comisión,  $d'$  y  $\ln \beta$  fueron comparados entre los grupos control y grupo de pacientes mediante tests t de Student para muestras independientes, con el programa estadístico SPSS v. 10. El umbral de significación estadística establecido fue una probabilidad (bilateral) inferior a 0.05.

### *Procesado de las imágenes de RMf*

Las imágenes originales de RM fueron registradas en formato GE Signa (archivos individuales que corresponden cada uno a un corte de un volumen) y convertidas a formato Analyze7.5 (Intel) mediante el programa MRICRO (software desarrollado por Chris Rorden; <http://www.psychology.nottingham.ac.uk/staff/cr1/mricro.html>). Los datos pertenecientes a los 8 primeros segundos adicionales (4 imágenes volumétricas)



correspondientes a la estabilización de la señal fueron descartados. Se obtuvieron 340 archivos volumétricos tridimensionales a partir de los 6800 originales (bidimensionales). Todos los tratamientos llevados a cabo sobre estos volúmenes de imagen funcional se realizaron con la herramienta estadística SPM99 (Statistical Parametric Mapping, software del Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, Gran Bretaña) bajo el programa Matlab 6.1 (MathWorks, Natick, MA). Las imágenes fueron tratadas en un Procesador AMD K7 XP 2000 dotado del sistema operativo Windows 2000.

Para suprimir los efectos debidos a movimientos involuntarios de la cabeza durante el estudio de RMf, se aplicó sobre los 340 volúmenes una corrección del movimiento, mediante realineación de los volúmenes conforme a un volumen de referencia; se tomó como referente el primer volumen de la serie funcional, por ser el más próximo a la adquisición anatómica. La realineación utiliza cálculos que minimizan la diferencia de cuadrados entre las dos imágenes comparadas. Los movimientos fueron corregidos según tres traslaciones y tres rotaciones en los ejes cartesianos. Se utilizó como opción de interpolación de datos la Sinc Interpolation.

Tras el realineamiento, las imágenes se transformaron en un espacio estándar, correspondiente al espacio MNI (Montreal Neurological Institute). Esta transformación se realizó a partir de la imagen anatómica de cada sujeto (de mayor precisión que las funcionales). La imagen anatómica se normalizó en el espacio estándar mediante un registro con el Template T1 del software SPM99. El primer paso de la normalización espacial implicó la estimación de los 12 parámetros de transformación precisa (Ashburner y Friston, 1997), que incluye 3 rotaciones, 3 traslaciones, tres zooms y 3 "recortes". Se utilizó una corrección bayesiana que implica el conocimiento a priori de la variabilidad de tamaño del cerebro a fin de evitar deformaciones innecesarias. El segundo paso estuvo dirigido a evaluar las diferencias globales de forma mediante el uso de una modelación de combinaciones lineales de funciones básicas espaciales suavizadas (*global-non-linear warping*), aplicando a tal fin transformaciones tridimensionales discretas de tipo coseno.

La matriz de parámetros obtenida en el proceso de normalización se aplicó posteriormente a las imágenes EPI funcionales. En todo el proceso de la normalización espacial se utilizó una interpolación "sinc interpolation" (9x9x9).

La intensidad de las imágenes normalizadas se suavizó (“smoothing”) en base a un núcleo (“kernel”) gaussiano tridimensional de FWHM=5 mm (Full Width at Half Maximum). Este paso permite hacer más evidente la relación señal/ruido de los datos (Turner et al., 1998) y aproxima los datos a una distribución normalizada con lo que se incrementa la validez de los tests estadísticos que se realicen posteriormente.

#### *Definición del modelo estadístico*

Mediante la opción “fMRI models” del SPM, se especificó la matriz diseño (*Design Matrix*) definiendo cada condición según una función de base tipo box-car convoluada con la respuesta hemodinámica (*Box-car convolved with hrf*), es decir como la suma temporal y espacial de la variación de señal según funciones hemodinámicas correspondientes a las presentaciones sucesivas (en bloque) de cada estímulo (de manera similar a como se ha detallado en el estudio 1). Esta función correspondería a una función de base en forma de almena cuya longitud sería la duración (en imágenes) del bloque, alisada y desfasada en el tiempo con respecto al primer instante de presentación de la condición (teniendo en cuenta la respuesta hemodinámica). Especificar un modelo para el estudio equivaldría a definir los regresores (funciones temporales que modulan la respuesta) para todas las condiciones del paradigma presentado, es decir traducir matemáticamente las hipótesis en cuanto a la forma de las respuestas (variable dependiente, intensidad de señal de cada vóxel, Y) asociadas a cada condición experimental (presentación de estímulos CPT; presentación de estímulos de la tarea control). La matriz diseño (X) agrupa los regresores definidos para cada condición.

De este modo, mediante el SPM se construyó un modelo estadístico que descompone la señal de intensidad medida en cada vóxel como una combinación lineal de regresores.

#### *Estimación estadística del modelo*

Para cada sujeto, se estimaron los parámetros del modelo definido en la matriz diseño sobre las imágenes realineadas, normalizadas y suavizadas. En todos los casos se efectuó un filtrado de las frecuencias bajas mediante un HPF (High-Pass Filter) de 512 Hz (2.5 veces el SOA, *Stimulus Onset Asynchronic*, máximo) que elimina las variaciones lentas de origen fisiológico (latido cardíaco, respiración...) o propiamente

debidas a la secuencia de adquisición de la señal. Para lisar los datos temporalmente y controlar así la posible autocorrelación de la señal, se realizó un filtrado de altas frecuencias mediante un filtro LPF (Low-Pass Filter) gaussiano de FWHM = 4 segundos. En términos matemáticos, estimar el modelo consiste en efectuar una regresión lineal de los datos de cada vóxel sobre el total de los regresores teóricos definidos en la matriz de diseño (en nuestro caso, la función *box-car convolved with hrf*); con tal de estimar los parámetros beta (coeficientes de regresión) que minimicen la variancia del error residual. Para hacer esto se utiliza un método de resolución llamado “de mínimos cuadrados ordinarios” (OLS, “ordinary least-squares”, descrito en el Estudio 1).

En base a esta estimación individual del modelo, para cada sujeto se estudió la activación significativamente mayor en la condición CPT que en la condición control mediante un análisis de unilateral t de Student que nos permitió obtener, para cada individuo, una imagen que contenía en cada vóxel la combinación lineal de los parámetros beta. Estas imágenes obtenidas fueron tratadas grupalmente mediante análisis de segundo orden de efectos aleatorios.

El primer análisis de segundo orden de efectos aleatorios se dirigió a comparar las diferencias en el patrón de activación durante la realización de la tarea entre los grupos control y pacientes. Este análisis se limitó a clústeres (agrupaciones de vóxeles) que excedieran un tamaño de 15 vóxeles contiguos. El umbral de significación estadística correspondió a una puntuación t cuyo valor p (corregido por múltiples comparaciones) fuera inferior a 0.05. Se tuvieron en cuenta activaciones adicionales con un umbral de significación inferior a p (no corregida) igual a 0.001.

Se hicieron otros dos análisis de segundo orden, efectos aleatorios para evaluar por separado los patrones de activación de cada grupo independientemente. Los resultados de este análisis fueron sometidos a un umbral de p (no corregida) inferior a 0.001 y una mínima extensión de clúster de 10 vóxeles contiguos.

Para cada grupo de sujetos se llevó a cabo un análisis de regresión simple para evaluar posibles correlaciones entre los mapas de activación cerebral durante la ejecución del CPT y el rendimiento en la prueba (medido por el parámetro d'). El umbral de este análisis correspondió a una p (no corregida) inferior a 0.001 y extensión mínima de 8 vóxeles contiguos.

## RESULTADOS

### Resultados CPT-IP

Los parámetros neuropsicológicos de pacientes y controles en la prueba de CPT administrada se muestran en la tabla 10. Los pacientes con esquizofrenia mostraron un número significativamente superior de errores de omisión y comisión, así como una menor puntuación  $d'$  que los sujetos control y mayor tiempo de reacción.

Tabla 10. Comparación estadística de los resultados neuropsicológicos de ejecución del test

Parámetro	Grupo	Media	SD	t	p(bilateral)
<b>Tiempo de Reacción</b>	paciente	693.64	75.35	6.136	<0.000
	control	544.35	51.09		
<b>Errores de Omisión</b>	paciente	38.21	20.78	5.925	<0.000
	control	5.07	2.53		
<b>Errores de Comisión</b>	paciente	13.57	6.80	5.272	<0.000
	control	3.71	1.68		
<b><math>d'</math></b>	paciente	2.43	0.68	-10.510	<0.000
	control	4.62	0.38		
<b>beta</b>	paciente	9.28	3.63	1.048	0.304
	control	7.38	5.67		

### Estudios de RMf

#### **Comparación en la activación entre los dos grupos**

Los pacientes con esquizofrenia mostraron, respecto a los controles, una significativamente menor activación en varias áreas cerebrales (véase tabla 11 y figura 14) que comprenden el giro cingulado anterior (área de Brodmann -*Brodmann Area*, BA- 32 y 24), córtex frontal inferior derecho (BA 44), córtex frontal medial (BA 6), giro temporal medio bilateral (BA 21), córtex parietal inferior (giros supramarginal, BA 40 y angular, BA 39); córtex insular anterior del hemisferio izquierdo, claustro derecho y cúneus izquierdo. Subcorticalmente se halló una disminución de la activación en el caudado izquierdo y tálamos bilateralmente (núcleo ventrolateral y anterior del tálamo

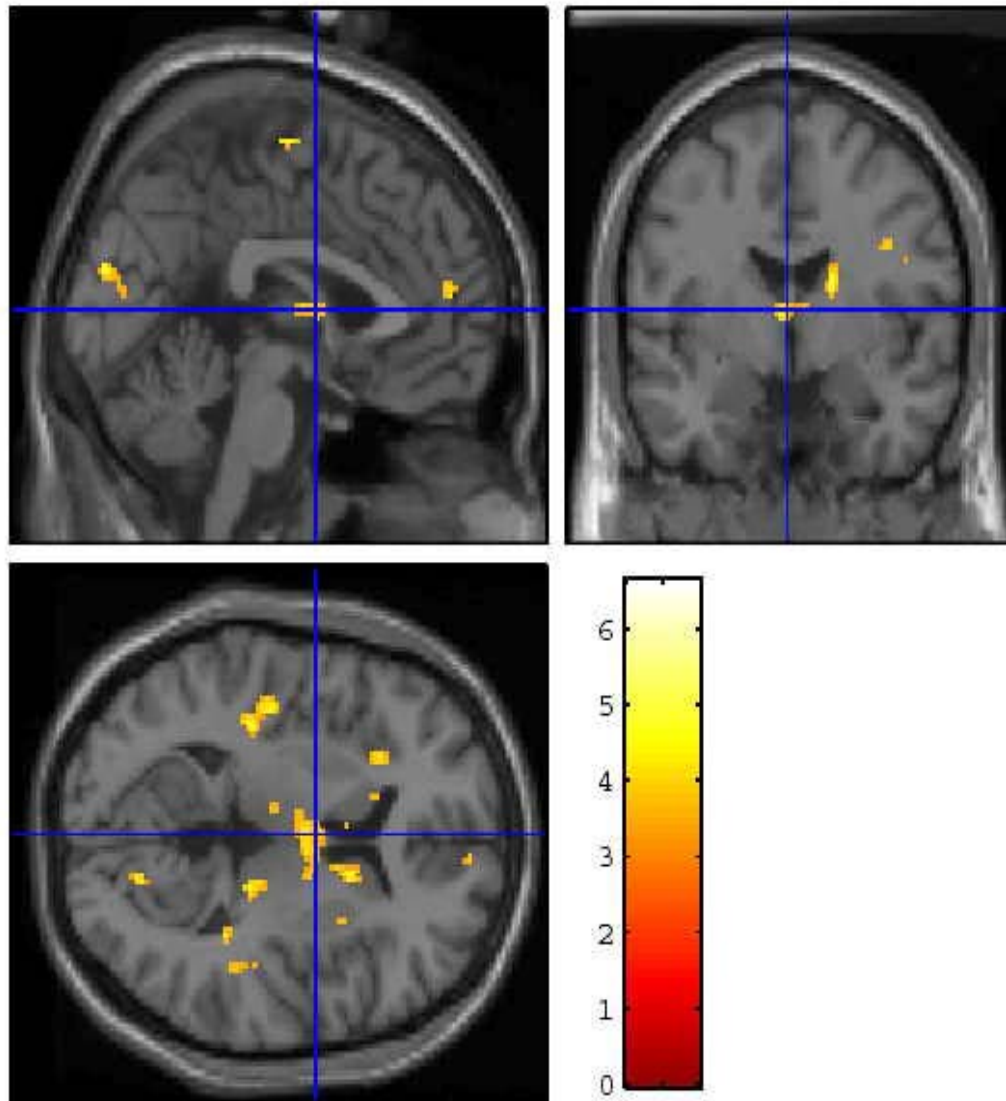
derecho; núcleo dorsomedial del izquierdo). Otras regiones que mostraron una significativa (no-correctada) disminución en la activación fueron el caudado derecho, giro central derecho (BA 31), giro temporal superior (BA 22) , córtex insular derecho e hipocampo bilateral.

No se halló en ningún área incremento de activación significativa en el grupo de los pacientes respecto al de los controles.

Tabla 11. Comparación activación controles > activación esquizofrénicos

Estructura	Coordenada Talairach	P	Tamaño clúster (nº vóxeles)
Caudado izquierdo	-18 6 16	0.036	56
Caudado derecho	12 12 8	0.005 (no corregida)	43
	14 -6 20	0.029 (no corregida)	23
Tálamo derecho Ventrolateral Anterior	12 -6 6	0.001	119
	6 -4 8		
Tálamo izquierdo dorsomedial	-6 -10 8		
Cingulado derecho Anterior (BA 32 y 24) Central (BA 31)	8 28 28	0.02	64
	10 -30 40	0.036 (no corregida)	39
Giro frontal inferior derecho (BA 44)	48 6 26	0.001	113
Giro frontal medial	14 8 56	0.001	74

(BA 6)			
Giro Temporal superior (BA 22) derecho	44 -22 4	0.004 (no corregida)	45
Giro temporal medio (BA 21) derecho	58 46 -4	< 0.001	216
Giro temporal medio (BA 21) izquierdo	-40 -30 6	0.005	85
Giro angular (BA 40) derecho	58 -40 26		
Giro supramarginal (BA39) derecho	55 -60 24	0.002	101
Cuneus izquierdo	-3 -80 10	0.009	76
Claustro derecho	28 14 2	0.039	55
Córtex insular derecho			
Anterior	38 22 2	0.011 (no corregida)	33
Posterior	38 -14 12	0.044 (no corregida)	19
Córtex insular anterior izquierdo	-26 24 10	0.031	58
Hipocampo derecho	16 -34 0	0.05 (no corregida)	16
Hipocampo izquierdo	-24 -16 -12	0.04 (no corregida)	20



*Figura 14: Activación significativamente menor en los pacientes esquizofrénicos respecto a los sujetos control, mostrada en tres planos de corte (superior izquierda: sagital; superior derecha: coronal; inferior: sagital). La barra indica el grado de significación expresado en puntuación  $t$  (imagen en formato anatómico, izquierda es izquierda).*

### **Patrón de activación del grupo control**

En el grupo control se halló activación global en varias áreas corticales y subcorticales con predominio del hemisferio derecho. Estas áreas incluyen el giro frontal inferior

(BA44) derecho, núcleos caudado y tálamo (ventrolateral en el derecho y pulvinar en el izquierdo) bilateralmente, giros cingulado anterior (BA 32) y supramarginal derechos, giro angular y córtex insular bilaterales, giro temporal superior (BA 22) e inferior (BA 37) derecho.

Solamente se halló *deactivation* (es decir, un decremento de señal respecto a la tarea de control) en la región central del córtex insular izquierdo y el cerebelo derecho.

### **Patrón de activación del grupo de esquizofrenia**

El patrón de actividad cerebral durante la ejecución del CPT del grupo de pacientes mostró activación en el córtex parietal inferior izquierdo (giros angular y supramarginal), córtex frontal inferior (BA 44) y temporal superior (BA 42) izquierdos. Una activación menos significativa fue localizada en el giro angular derecho y el cerebelo izquierdo.

Las *deactivations* del grupo de pacientes resultaron más extensas y estadísticamente significativas que en el grupo control. Éstas se localizaron en el córtex parietal inferior derecho (giros supramarginal y angular), córtex insular posterior bilateral, núcleo talámico pulvinar derecho, córtex temporal superior izquierdo (BA 22), giro frontal medial e inferior derecho y cingulado posterior (BA 23).

### **Correlación de la activación cerebral con el rendimiento**

Los resultados de la correlación entre áreas de activación cerebral y rendimiento en la tarea de CPT se muestran en la tabla 12 (véase también la figura 15). En el grupo control, el parámetro  $d'$  correlacionaba significativamente con la activación en el giro parietal inferior derecho (BA 39 y 40), núcleo caudado derecho córtex frontal superior (BA 10) e inferior (BA 44) derechos, córtex frontal inferior izquierdo (BA 46) y cerebelo.

En el grupo de pacientes, el parámetro  $d'$  correlacionó con la actividad bilateral del córtex frontal inferior (BA 44), y la del córtex frontal superior derecho (BA 10).

*Tabla 12: Correlación positiva entre los mapas de activación cerebral durante la ejecución del CPT y el parámetro  $d'$*



	Estructura	Coordenada Talairach (x y z)	P (no corregida)
Sujetos Control	Giro Supramarginal Derecho(BA 40)	36 -46 39	0.003
	Caudado Derecho	50 10 32	0.030
	Giro Frontal Superior Derecho(BA 10)	12 62 6	0.006
	Giro Inferior Frontal Izquierdo(BA 46)	-44 38 14	0.001
	Cerebelo	6 -64 -46	0.039
Pacientes Esquizofrénicos	Giro Frontal Inferior Izquierdo(BA 44)	-40 14 16	0.041
	Giro Superior Frontal Derecho(BA 10)	20 56 -4	0.042
	Giro Inferior Frontal Derecho	40 8 22	0.05

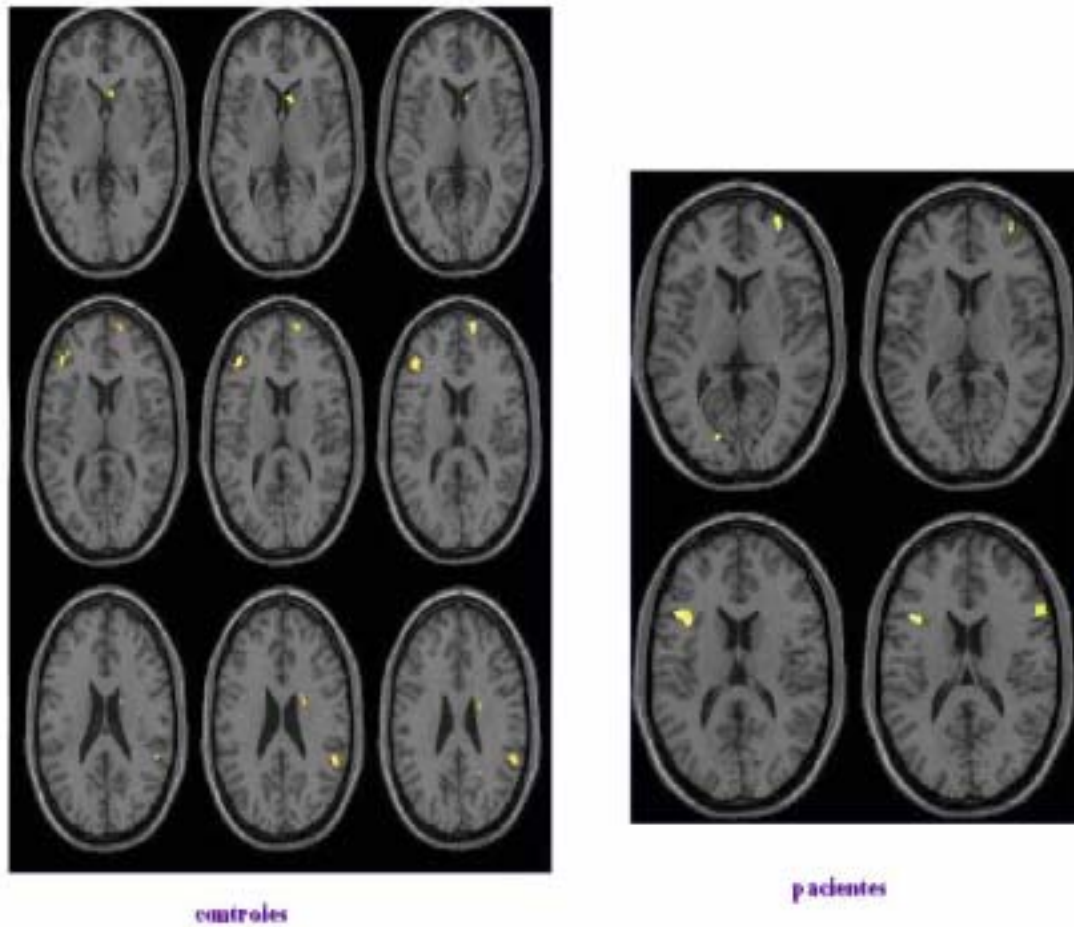


Figura 15: Correlación el parámetro  $d'$  y la activación durante la ejecución del CPT. A la izquierda se muestra el grupo control, a la derecha el grupo de pacientes. Ambas imágenes están en formato anatómico (izquierda es izquierda).

## DISCUSIÓN

Según nuestro conocimiento, sólo se ha realizado hasta el momento un estudio con RMf en el que se evalúa la diferente activación entre los pacientes esquizofrénicos y los sujetos control (Volz et al., 1999). Este estudio precedente cuenta con importantes limitaciones metodológicas. Por ejemplo el uso de un único corte de 10 mm de grosor que sólo incluía zonas del lóbulo frontal y temporal, cíngulo, caudado hipocampo y cerebelo. Otra limitación es el paradigma usado, el breve tiempo de presentación de los estímulos (2min 35seg), quizás es insuficiente para la evaluación de la atención sostenida.

En nuestro estudio, la comparación intergrupala de la activación subyacente a la ejecución del CPT durante la exploración de RMf muestra disminución significativa de la actividad cerebral de los pacientes esquizofrénicos respecto a los controles en diversas áreas cerebrales. Los decrementos en el giro cingulado anterior, así como en el córtex frontal derecho y medial han sido observados previamente mediante estudios de SPECT (Schroeder et al., 1994; Berman y Weibenger, 1996), PET (Cohen et al., 1987, 1997; Buschbaum et al., 1990, 1992; Siegel et al., 1993; Schöeder et al., 1994; Katz et al., 1996) y RMf (Volz et al., 1999) con el CPT en la esquizofrenia.

Otra región cuya activación estaba disminuida en los pacientes fue el giro temporal medio bilateralmente. Los decrementos en las regiones temporales también han sido descritos en estudios previos con PET (Cohen et al., 1987, 1997; Buschbaum et al., 1990). En el presente estudio también se encontraron diferencias significativas ( $p$  no corregidas) en el giro temporal superior derecho.

Los decrementos encontrados en el córtex insular anterior izquierdo podrían estar relacionados con posibles anomalías estructurales de esta región. Crespo y Farroco (2001) han referido reducción en el tamaño superficial y volumétrico de sustancia gris en el córtex insular izquierdo de pacientes esquizofrénicos. También se ha hallado disminuida la densidad de la sustancia gris de esta región (Hulshoff et al., 2001; Wilke et al., 2001).

Otras áreas con una significativamente menor activación en sujetos esquizofrénicos respecto a los controles fueron el córtex insular derecho, el claustró derecho y en el cuneus izquierdo.

Subcorticalmente, se hallaron diferencias en el núcleo caudado izquierdo y en el tálamo de forma bilateral (núcleos ventrolateral y anterior del tálamo derecho y núcleo dorsomedial del tálamo izquierdo). Buschbaum et al. (1992) han descrito en un estudio de actividad cerebral durante la ejecución del CPT realizado mediante PET, una disminución en la activación del tálamo derecho en un grupo de pacientes esquizofrénicos comparado con un grupo control. Volz et al. (1999) en su estudio de CPT con RMf, encontraron una menor activación en el tálamo anteroventral izquierdo. La reducción del tamaño del tálamo ha sido uno de los hallazgos más consistentes en la investigación sobre esquizofrenia (Andreasen et al., 1994) tanto en estudios de neuroimagen in vivo como en estudios *post mortem*. (Packkenberg et al., 1990, 1992, 1993; Danos et al., 1998; Popken et al., 2000; Young et al., 2000; Byne et al., 2001).

En la presente comparación de patrones de actividad cerebral entre grupos, se ha encontrado que los pacientes esquizofrénicos muestran una disminuida activación del núcleo caudado izquierdo, así como un leve decremento ( $p$  no corregida) en el núcleo caudado derecho. Estos resultados parecen coincidir con los del estudio de PET llevado a cabo por Buschbaum et al. (1992), los autores encontraron un menor metabolismo en los ganglios basales de pacientes esquizofrénicos que en los sujetos control, con una mayor diferencia en el caudado izquierdo.

También hemos encontrado una reducción de la activación en el grupo de pacientes en comparación al grupo control en el córtex parietal inferior derecho (giros supramarginal y angular). El lóbulo parietal forma parte del sistema atencional posterior descrito por Posner y Petersen(1990) y del córtex de asociación heteromodal, que ha sido descrito como un lugar clave en los principales disfunciones de la esquizofrenia (Pearlson et al., 1996). Finalmente, existen estudios que evidencian un déficit anatómico en la asimetría normalmente observada (izquierdo mayor que derecho) en el lóbulo parietal inferior de los pacientes con esquizofrenia (Niznikiewicz et al., 2000).

En nuestro anterior estudio mediante *Voxel-Based Morphometry*, encontramos una correlación significativa entre la densidad de sustancia gris regional en el cerebro de pacientes esquizofrénicos y su rendimiento en el CPT (Salgado-Pineda et al., enviado) que, junto a la diferente disminución en densidad neuronal respecto al grupo control, parece evidenciar la implicación de zonas talámicas y del parietal inferior en los déficits atencionales observados en los pacientes esquizofrénicos.

Observamos además otras diferencias significativas (no corregidas) en el giro cingulado derecho y bilateralmente en el hipocampo. El hipocampo ha sido altamente estudiado en la investigación de la esquizofrenia. Estudios estructurales in vivo mediante resonancia magnética revelan una reducción del volumen del complejo amígdala-hipocampo (para una revisión ver Shenton et al., 2001) tanto en pacientes crónicos como de primer episodio. En estudios histológicos post mortem se han descrito anomalías en los hipocampos de pacientes esquizofrénicos. Estos estudios han encontrado organización defectuosa de las neuronas piramidales del hipocampo, pérdida o reducción del tamaño de las neuronas del hipocampo y una reducción de la densidad neuronal (para una revisión ver Harrison, 1999).

El hallazgo más relevante quizás es el de las asimetrías hemisféricas en el patrón de activación de cada grupo. En efecto, los patrones de activación cerebral estudiados de manera independiente para cada grupo han mostrado una principal localización de las regiones de control atencional en el hemisferio derecho del grupo control, en contraste con una mayor activación de las áreas izquierdas en los pacientes esquizofrénicos. Este resultado es congruente con otros estudios que han encontrado anomalías en patrones de lateralización en pacientes esquizofrénicos. Buschbaum et al. (1990), en su estudio de PET con la tarea CPT encontraron diferencias en la lateralidad entre sujetos control y pacientes esquizofrénicos. Estos resultados fueron posteriormente replicados en estudios con CPT-IP mediante SPECT (Keilp et al., 1997). En estos trabajos, la ausencia de lateralidad fue originariamente ubicada en las regiones subcorticales.

Los resultados de estos autores se vieron apoyados por el estudio mediante PET de Katz et al. (1996) que evaluaba pacientes esquizofrénicos nunca medicados; en esta investigación se mostró una reducción de la normal asimetría en la actividad metabólica en los ganglios basales durante la realización de la prueba CPT-IP (Katz et al., 1996).

En el estudio correlacional entre el patrón de activación y el rendimiento en la ejecución en el CPT encontramos que en el grupo control el parámetro  $d'$  correlacionaba significativamente con la actividad del giro parietal inferior derecho (giros angular y supramarginal), el núcleo caudado derecho, el córtex frontal superior e inferior derechos, el córtex frontal inferior izquierdo y el cerebelo. Por otro lado, en el grupo de los pacientes el parámetro  $d'$  correlacionaba con la activación en el giro frontal inferior izquierdo y en los giros frontales superior y inferior derechos. Hemos elegido el índice de detección de señal,  $d'$ , en el estudio de la correlación porque es el

más frecuentemente utilizado para medir la capacidad atencional a lo largo de los estudios mediante CPT-IP: cuanto mayor es la puntuación mejor ha sido la ejecución (Cornblatt y Malhotra, 2001). Este parámetro se ha encontrado que correlaciona con la actividad del córtex prefrontal medial (Cohen et al., 1992) y con áreas temporoparietales derechas (Buschbaum et al., 1990) lo cual refuerza que el parámetro  $d'$  es un buen indicador de la actividad de las regiones cerebrales implicadas principalmente en la atención.

Los valores de  $d'$  en la evaluación psicométrica indican que la ejecución atencional de los pacientes esquizofrénicos estaba profundamente alterada en comparación con los controles. Estos resultados concuerdan con los hallados previamente respecto a la especificidad de este déficit en pacientes crónicos (Cornblatt et al., 1989, 1997; Laurent et al., 2000[a]) así como en pacientes en las etapas más tempranas de la enfermedad (Cornblatt et al., 1997,1998).

## DISCUSIÓN GENERAL

Los resultados del presente trabajo, tomados en su globalidad suponen un apoyo a la existencia de compleja red funcional que regula la atención humana. La atención requiere, para un correcto rendimiento, la integridad funcional del giro cingulado anterior, el tálamo, el córtex parietal inferior y el córtex prefrontal, con una mayor implicación de las estructuras del hemisferio derecho (Mesulam, 1990 ; Filley, 2000). Se muestra además la implicación de la irregularidad de estas redes neuronales y de su lateralización en la disfunción atencional de patología esquizofrénica.

El primer estudio aporta evidencias de la división anatómicofuncional del giro cingulado anterior. Siguiendo la propuesta de Peterson et al. (1999) las áreas más rostrales del cingulado anterior estarían implicadas en aspectos sensoriales, memoria de trabajo y vigilancia; mientras que las zonas más caudales estarían implicadas en la selección de la respuesta, planificación y respuesta motora.

En este primer estudio sobre la activación durante una prueba de Stroop en sujetos sanos se mostró una gran variabilidad intersujeto que nos hizo concluir por una parte la diferencia individual en cuanto a estrategias cognitivas para la resolución del conflicto. Prueba de la evidencia de la disminución de señal en RMf en estudios grupales cuando se llevan a cabo tareas cognitivas complejas, en comparación a tareas motoras o sensoriales, cuyos resultados suelen ser de una mayor consistencia. La topografía morfofuncional cerebral, así como la estrategia individual de resolución no es idéntica en todos los sujetos, por lo que la combinación de datos espaciales de activación resulta en una reducción de la señal (Cohen y Bookheimer, 1994). Por otra parte la necesidad de un registro de respuesta no ya sólo para evaluar la comprensión y cumplimiento de las instrucciones por parte de los sujetos, sino también para potenciar la homogeneidad de la respuesta dada.

En los dos siguientes estudios se plantea la consideración de la atención en la esquizofrenia. En ambos, la evaluación neuropsicológica evidencia una disfunción ejecutiva del *Continuous Performance Test-Identical Pairs* por parte de los pacientes

respecto a los grupos control. Se aporta así datos adicionales respecto al déficit atencional medido mediante el CPT-IP tanto en los pacientes varón de primer brote no medicados (estudio 2) como en una muestra más heterogénea de sujetos con esquizofrenia (estudio 3).

El segundo estudio aporta también datos que apoyan la existencia de anomalías cerebrales en el cerebro de los sujetos esquizofrénicos que no serían debidas al efecto farmacológico ni a la degradación evolutiva de la enfermedad. La disminución de densidad regional de la sustancia gris da pruebas de anomalías cerebrales previamente descritas en la literatura (ver una revisión en Shenton et al., 2001). En este estudio, las diferencias fueron evidenciadas mediante una técnica, la *Voxel-Based Morphometry*, que por una parte evita el sesgo personal que se produce inevitablemente en las técnicas de reseguimiento manual; y por otra posibilita la evaluación morfométrica del cerebro por completo.

Estas diferencias se localizan tanto cortical como subcorticalmente. Los decrementos en densidad de la sustancia gris de los pacientes respecto al grupo control incluyen regiones que además han resultado estar significativamente correlacionadas con la medida d' de rendimiento de los sujetos en el CPT-IP. De especial interés nos resultó la correlación observada en el tálamo izquierdo y en la región parietal inferior izquierda. Este resultado apoya las hipótesis que postulan la implicación del tálamo y sus conexiones en el control atencional así como en el relevo de información multimodal (Andreasen et al., 1994). De igual manera Katz et al. (1996) en un estudio de CPT mediante SPECT encontraron conexiones tálamocorticales disfuncionales posiblemente responsables de la baja ejecución en el CPT. Por su parte el córtex parietal inferior forma parte del sistema atencional posterior (Posner y Petersen, 1990) y del córtex de asociación heteromodal y ha sido propuesto igualmente como lugar clave en las disfunciones de la enfermedad (Pearlson et al., 1996).

Con estos datos concluimos en la existencia de una fuerte implicación de las estructuras talámicas y del lóbulo parietal inferior en los déficits atencionales observados en los pacientes. Este estudio es, según nuestro conocimiento, el primero en evaluar una correlación entre cambios morfológicos y la específica disfunción atencional medida por el CPT-IP en la esquizofrenia.



En apoyo a esta conclusión se ha hallado, en el tercer estudio, que estas mismas áreas están implicadas funcionalmente en la ejecución del test de atención CPT-IP. Los pacientes con esquizofrenia han mostrado un déficit en la activación del tálamo bilateralmente y del parietal inferior derecho. Conjuntando los resultados del estudio 2 y 3 se indica la presencia de anomalías estructurales en la región talámica y el córtex parietal inferior que estarían presentes en el cerebro de los pacientes esquizofrénicos y que resultarían en disfunciones ocasionadoras del déficit atencional observado en estos pacientes.

En este estudio de evaluación neurofuncional durante el test CPT-IP realizado mediante RMf se ha replicado resultados de los estudios previos realizados con SPECT (Schoeder et al., 1994; Berman y Weinberger, 1990) y PET (Buschbaum et al., 1990, 1992; Cohen et al., 1987, 1997; Katz et al., 1996; Schöeder et al., 1994; Siegel et al., 1993). Y con el único estudio con RMf que evalúa la diferente activación entre los pacientes esquizofrénicos y los sujetos control durante el CPT (Volz et al., 1999) del que tenemos conocimiento.

Es interesante la observación por separado de los patrones de activación cerebral subyacente a la ejecución del test CPT-IP por parte de cada grupo de sujetos. En el grupo control se observa un activación localizada preferentemente en el hemisferio derecho. Sin embargo en el grupo de pacientes la localización es primordialmente izquierda. Este dato está en concordancia con la diferencia en lateralidad durante la ejecución de este test mostrada anteriormente por estudios PET (Buschbaum et al., 1990; Katz et al., 1996) y SPECT (Keilp et al., 1997).



## LIMITACIONES

El primer estudio cuenta con dos limitaciones metodológicas en la adquisición de las imágenes funcionales. Por una parte, la ausencia de registro de la respuesta. El hecho de no tener que dar una respuesta oral o manual explícita puede favorecer el uso de estrategias de potenciación del procesamiento del estímulo (color), con lo que se activarían preferentemente regiones posteriores frente a otras estrategias de resolución del conflicto de Stroop como serían la inhibición de la respuesta motora (posible papel preferente de los ganglios basales) o la potenciación de la respuesta (posible papel del cíngulo anterior). Los diferentes estilos cognitivos personales para la ejecución de la tarea podría haber propiciado la ausencia de consistencia individual.

Por otro lado, el lenguaje produce movimientos de la cabeza que podrían contaminar los resultados de la RMf y el uso de paneles para respuesta de distintos dedos asociados al color complica considerablemente el diseño y su interpretación. De aquí que algunos autores (Busch et al., 1998, 1999) hayan planteado como solución utilizar la forma de Stroop numérico.

Cabe considerar además, desde el punto de vista técnico, que el test de Stroop se llevó a cabo con una máquina 1,5 Tesla Signa GE (Milwaukee, WI) cuya secuencia estaba limitada la adquisición de 639 imágenes. Probablemente con un mayor número de imágenes adquiridas se hubiese obtenido una mayor activación cortical y una mayor potencia y consistencia de la activación.

En el segundo estudio, la muestra estuvo restringida a pacientes esquizofrénicos masculinos de primer episodio, libres de tratamiento farmacológico y cuyo diagnóstico clínico correspondía al subtipo de esquizofrenia paranoide. Si bien esto otorga una gran homogeneidad a los sujetos en estudio, es cierto que no sería representativo de la patología en su amplia diversidad sintomática y variable curso clínico. Al tratarse de

un estudio estructural, una muestra de mayor tamaño podría haber aumentado la significación de algunas regiones.

Finalmente en el tercer estudio, la influencia de la medicación antipsicótica en la ejecución del CPT no está totalmente controlada. Sobre los efectos del tratamiento farmacológico, se ha descrito una ligera mejoría (compensación) de la atención – independientemente del deterioro clínico- pero sin elevarla a niveles normales (Harvey et al., 1990; Serper et al, 1991; Earle-Boyer et al., 1991; Cohen et al., 1997). Incluso se ha descrito una inalterabilidad del déficit atencional tras tratamiento con medicamentos antipsicóticos (Liu et al., 2000); sin embargo, la actividad cerebral podría verse afectada por los neurolépticos. Hubiese sido preferible una muestra de pacientes sin medicar.

## CONCLUSIONES

1. El test de Stroop activa grupalmente el cíngulo anterior aunque no lo hace de forma consistente en cada individuo. No puede pues ser usado clínicamente para valorar la normalidad o anormalidad de esta estructura.
2. Los pacientes con esquizofrenia presentan anomalías morfológicas regionales de densidad de sustancia gris.
3. El tálamo, los giros angular y supramarginal y sus conexiones correlacionan con el bajo rendimiento en el test CPT-IP. Su implicación es tanto morfológica (estudio 2) como funcional (estudio 3).
4. En los sujetos normales, a diferencia de los esquizofrénicos, se observa una implicación de estructuras subcorticales en la red atencional (estudios 1 y 3).
5. En los pacientes esquizofrénicos se ha hallado una inversión del patrón normal de lateralización del hemisferio derecho para las tareas atencionales.
6. El déficit atencional de los pacientes esquizofrénicos medido mediante CPT-IP no se explica por el efecto del tratamiento ya que lo presentan los sujetos "naive" (estudio 2)
7. El tálamo, el caudado, los giros angular y supramarginal, estarían implicados en el patrón de neuroactivación disfuncional en la esquizofrenia durante la ejecución del CPT-IP



## REFERENCIAS

1. Adler CM, Sax KW, Holland SK, Schmithorst V, Rosenberg L, Strakowski SM. Changes in neuronal activation with increasing attention demand in healthy volunteers: a fMRI study. *Synapse*. 2001; 42: 266-272.
2. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neurosciences* 1986;9:357-381
3. Altshuler LL, Conrad A, Kovelman JA, Scheibel A. Hippocampal pyramidal cell orientation in schizophrenia. A controlled neurohistologic study of the Yakovlev collection. *Archives of General Psychiatry*. 1987; 44: 1094-1098.
4. American Psychiatry Association. DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 1995. Ed Masson, SA. Barcelona. España.
5. Andreasen NC, Arndt S, Swayze V, Cizadlo T, Flaum M, O'Leary D, Ehrhardt JC, and Yuh WTC. Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science*. 1994; 266:294-221.
6. Andreasen NC. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Research Reviews*. 2000; 31:106-12.
7. Arnold SE, Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR. Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 1991. 48: 625-632.
8. Arnold SE, Bryan RF, Gur RC, Gur RE, Shapiro RM, Moberg PJ, Trojanowski JQ. Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *American Journal of Psychiatry*. 1995; 152: 738-748.
9. Ashburner J, and Friston KJ. Multimodal image coregistration and partitioning: A unified framework. *Neuroimage*. 1997; 6:209-217.
10. Ashburner J, and Friston KJ. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Human Brain Mapping*. 1999; 7:254-266.
11. Ashburner J, and Friston KJ. Voxel Based Morphometry-The methods. *Neuroimage*. 2000; 11: 805-821.

12. Ashburner J, and Friston KJ. Why Voxel-Based Morphometry should be used. *Neuroimage*. 2001; 14: 1238-1243.
13. Banich MT, Milham MP, Atchley R, Cohen NJ, Webb A, Wszalek T, Kramer AF, Liang ZP, Wright A, Shenker J, Magin R. FMRI studies of Stroop task reveal unique roles of anterior and posterior brain systems in attentional selection. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2000; 12: 988-1000.
14. Barch DM, Carter CS, Hachten PC, Usher M, Cohen JD. The "benefits" of distractibility: mechanism underlying increased Stroop effects in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1999; 25 :749-762.
15. Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1990; 147: 1457-1462.
16. Belliveau JW, Kennedy Jr DN, McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosem BR. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*. 1991; 254:716-719.
17. Bench CJ, Frith CD, Grasby PM, Friston KJ, Paulesu E, Frackowiak RS, Dolan S. Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia* 1993; 31:907-22.
18. Benedict HB, Lockwood AH, Shucard JL, Shucard DW, Wack D, Murphy BW. Functional neuroimaging of attention in the auditory modality. *NeuroReport*. 1998; 9: 121-126.
19. Berman KF and Weinberger DR. Lateralisation of cortical function during cognitive tasks: Regional cerebral blood flow studies of normal individuals patients with schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1990; 53:150-160.
20. Birn RM, Donahue KM, Bandettini PA, Magnetic resonance imaging: principles, pulse sequences, and functional imaging, in "Biomedical Uses of Radiation" (W. Hendee, Ed.), Vol.1. VCH-John Wiley and Sons, New York, 1999.
21. Block F. The principle of Nuclear Induction. Nobel lecture. December, 1952.



22. Bogerts B, Ashtari M, Degreef G, Alvir JM, Bilder RM, Lieberman JA. Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Research*. 1990; 35: 1-13.
23. Boucart M, Mobarek N, Cuervo C, Danion JM. What is the nature of increased Stroop interference in schizophrenia. *Acta Psychologica*. 1999; 101: 3-25.
24. Boxerman JL, Bandettini PA, Kwong KK, Baker JR, Davis TL, Rosen BR, Weisskoff RM. The intravascular contribution to fMRI signal change: Monte Carlo modeling and diffusion-weighted studies in vivo. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1995; 34:4-10.
25. Breier A, Buchanan RW, Elkashef A, Munson RC, Kirkpatrick B, Gellad F. Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures. *Archives of General Psychiatry*. 1992; 49: 921-926.
26. Brown R, Colter N, Corsellis JA, Crow TJ, Frith CD, Jagoe R, Johnstone EC, Marsh L. Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia. Differences in brain weight, temporal horn area, and parahippocampal gyrus compared with affective disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1986. 43: 36-42.
27. Buckley PF, Friedman L, Wu D, Meltzer HY, Haackey EM, Miller D, Lewin JS. Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia: initial methodology and evaluation of the motor cortex. *Psychiatry Research*. 1997; 74: 13-23.
28. Bush G, Whalen PJ, Rosen BR, Jenike MA, McInerney SC, Rauch SL. The counting stroop: an interference task specialized for functional neuroimaging. Validation study with functional MRI. *Human Brain Mapping* 1998; 6:270-282.
29. Bush G, Frazier JA, Rauch SL., Seydman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, Rosen BR, Biederman J. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the counting Stroop. *Biological Psychiatry* 1999; 45:1542-1552.
30. Buschbaum MS, Nuechterlein KH, Haier RJ, Wu J, Sicotte N, Hazlett E, Asarnow R, Potkin S, Guich S. Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the Continuous Performance Test assessed by positron emission tomography. *British Journal of Psychiatry* 1990; 156:216-227.

31. Buschbaum MS, Haier RJ, Potkin SG, Nuechterlein K, Bracha HS, Katz M, Lohr J, Wu J, Lottenberg S, Jerabek PA, Trenary M, Tafalla R, Reynolds C, Bunney WE. Fronto-striatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*. 1992; 49:935-942.
32. Byne W, Buchsbaum MS, Kemether E, Hazlett EA, Shinwari A, Mitropoulou V, and Siever LJ. Magnetic resonance imaging of thalamic mediodorsal nucleus and pulvinar in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2001. 58:133-140.
33. Byne W, Buchsbaum MS, Mattiace LA, Hazlett EA, Kemether E, Elhakem SL, Purohit DP, Haroutunian V, and Jones L. Postmortem assessment of thalamic nuclear volumes in subjects with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2002; 159:59-65.
34. Cabeza R, Nyberg L. Imaging Cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2000; 12: 1-47.
35. Carter CS, Robertson LC, Nordahl TE. Abnormal processing of irrelevant information in chronic schizophrenia: selective enhancement of Stroop facilitation. *Psychiatry Research*. 1992; 41: 137-146.
36. Carter CS, Mintun M, Nichols T, Cohen JD. Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O PET study during single-trial Stroop task performance. *American Journal of Psychiatry*. 1997; 154: 1670-1675.
37. Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll Douglas, Cohen JD. Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science*. 1998; 280: 747-749.
38. Carter CS, McDonald AM, Botvinick M, Ross LL, Stenger VA, Noll D, Cohen JD. Parsing executive processes: Strategic vs evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Science USA*. 2000; 97: 1944-1948.
39. Carter CS, MacDonald III AW, Ross LL, Stenger VA. Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study. *American Journal of Psychiatry*. 2001; 158: 1423-1428.

40. Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM, Borenstein M, Lerner G, Bogerts B, Wu H, Kinon B, Ashtari M. Increase in caudate nuclei volume of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *American Journal of Psychiatry*. 1994; 151: 1430-1436.
41. Chen WJ, Liu SK, Chang CJ, Lien YJ, Chang YH, Hwu HG. Sustained attention deficit and schizotypal personality features in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients. *The American Journal of Psychiatry*. 1998; 155: 1214-1220.
42. Chin SO, and Mednick SA. Risk factors of psychosis: Identifying vulnerable populations premorbidly. *Schizophrenia Bulletin*. 1996; 22: 223-240.
43. Cohen RM, Semple WE, Gross M, AC King, Nordahl TE. Metabolic brain pattern of sustained auditory discrimination. *Experimental Brain Research* . 1992; 92: 165-172.
44. Cohen RM, and Servan-Schreiber D. A theory of dopamine function and its role in cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1993; 19:85-104.
45. Cohen MS, and Bookheimer SY. Localization of brain function using magnetic resonance imaging. *Trends in Neurosciences*. 1994; 17:268-227.
46. Cohen RM, Semple WE, Gross M, Nordahl, TE, DeLisi LE, Holcomb HH., King AC, Morihisa JM, Pickar D. Dysfunction in a prefrontal substrate of sustained attention in schizophrenia. *Life Sciences*. 1987; 40: 2031-2039.
47. Cohen RM, Nordahl TE, Semple WE, Andreason P, Litman RE, Pickar D. The brain metabolic patterns of clozapine- and fluphenazine – treated patients with schizophrenia during a continuous performance task. *Archives of General Psychiatry*. 1997; 54:481-486.
48. Cohen RM, Nordahl TE, Semple WE, Andreason P, Pickar D. Abnormalities in the distributed network of sustained attention predict neuroleptic treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1998; 19:36-47.
49. Conrad AJ, Abebe T, Austin R, Forsythe S, Scheibel AB. Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. *Archives of General Psychiatry*. 1991; 48: 413-437.
50. Cooley EL, and Morris RD. Attention in children: a neuropsychological based model for assessment. *Developmental Neuropsychology*. 1990; 6:239-274.

51. Corbetta M, Miezin FM, Dobmeyer S, Shulman GL, Petersen SE. Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *Journal of Neuroscience*. 1991.; 11: 2383-2402.
52. Corbetta M, Miezin FM, Shulman GL, Petersen SE. A PET study of visuospatial attention. *Journal of Neuroscience*. 1993; 13:1202-1226.
53. Corbetta M, Kincade JM, Ollinger JM, McAvoy MP, Shulman GL. Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nature Neuroscience*. 2000; 3:292-297.
54. Cornblatt BA, and Erlenmeyer-Kimling L. Global attentional deviance as a marker of risk for schizophrenia: Specificity and predictive validity. *Journal of Abnormal Psychology*. 1985; 94:470-486.
55. Cornblatt BA, and Kelip JG. Impaired attention, genetics and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1994; 20:31-46.
56. Cornblatt BA, and Malhotra AK. Impaired attention as an endophenotype for molecular genetics studies of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*. 2001; 105:11-15.
57. Cornblatt BA, Risch NJ, Faris G, Friedman D, Erlenmeyer-Kimling L. The Continuous Performance Test, Identical Pairs Version (CPT-IP): I. New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Research*. 1988; 26:223-238.
58. Cornblatt BA, Lenzenweger MR, Erlenmeyer-Kimling L. The Continuous Performance Test, Identical Pairs Version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients. *Psychiatry Research*. 1989; 29:65-85.
59. Cornblatt BA, Lenzenweger MF, Dworkin RH, Erlenmeyer-Kimling L. Childhood attentional dysfunctions predict social deficits in unaffected adults at risk for schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 1992[a]; 161(suppl 18):59-64.
60. Cornblatt BA, Dworkin RH, Erlenmeyer-Kimling L. Childhood neurocognitive predictors of adolescent and adult pshychopathology. *Biological Psychiatry*. 1992[b]; 31: 192 A.

61. Cornblatt BA, Obuchowski M, Schnur DB, O'Brien JD. Attention and clinical symptoms in schizophrenia. *Psychiatric Quarterly*. 1997; 68: 343-359.
62. Cornblatt BA, Obuchowski M, Schnur D, O'Brien JD. Hillside study of risk and early detection in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry (suppl.)* 1998; 172:26-32.
63. Cornblatt BA, Obuchowski M, Roberts S, Pollack S, Erlenmeyer-Kimling L. Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Development and Psychopathology*. 1999. 11: 487-508.
64. Corson PW, Nopoulos P, Andreasen NC, Heckel D, Arndt S. Caudate size in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients measured using an artificial neural network. *Biological Psychiatry*. 1999; 46: 712-720.
65. Coull JT, Frith CD, Frackowiak RSJ, Grasby PM. A fronto-parietal network for rapid visual information processing: a PET study of sustained attention and working memory. *Neuropsychologia*. 1996; 34: 1085-1095.
66. Crespo-Farroco B, Kim JJ, Andreasen NC, O'Leary DS, Bockholt J, Magnotta V. Insular cortex abnormalities in schizophrenia: a structural magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Schizophrenia Research*. 2000; 46:35-43.
67. D'Agli MS, Ingelholm JE, Haxby JV. Localization of cardiac-induced signal change in fMRI. *Neuroimage*. 1999; 9: 407-415.
68. Danos P, Baumann B, Bernstein HG, Franz M, Stauch R, Northoff G, Krell D, Falkai P, Bogerts B. Schizophrenia and anteroventral thalamic nucleus: selective decrease of parvalbumin-immunoreactive thalamocortical projection neurons. *Psychiatry Research*. 1998; 82:1-10.
69. David AS. Auditory hallucinations: phenomenology, neuropsychology and neuroimaging update. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1999; 99 (Suppl.395): 95-104.
70. David AS, Woodruff PWR, Howard R, Mellers JDC, Brammer M, Bullmore E, Wright I, Andrew C, Williams SCR. Auditory hallucinations inhibit exogenous activation of auditory association cortex. *NeuroReport* . 1996; 7: 932-936.
71. Degreef G, Ashtari M, Bogerts B, Bilder RM, Jody DN, Alvir JM, Lieberman JA. Volumes of ventricular system subdivisions measured from magnetic resonance images in first episode schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*. 1992; 49: 531-537.

72. DeLisi LE, Hoff AL, Schwartz JE, Shields GW, Halthore SN, Gupta SM, Henn FA, Anand AK. Brain morphology in first episode schizophreniclike psychotic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*. 1991; 29: 159-175.
73. DeLisi LE, Hoff AL, Neale C, Kushner M. Asymetries 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*. 1994; 12: 19-28.
74. DeLisi LE, Sakuma M, Kushner M, Finer DL, Hoff AL, Crow TJ. Anomalous cerebral asymmetry and language processing in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1997; 255-271.
75. Desgrez A, Bittoun J, Idy-Peretti I. Bases físicas de la IRM. Cuadernos de IRM. Editorial Masson SA. 1991. Barcelona.
76. Desimone R, and Duncan J. Neural mechanisms of selective visual attention. *Annual Review of Neuroscience*. 1995; 18:193-222.
77. Dettmers C, Connelly A, Stephan KM, Turner R, Friston KJ, Frackowiak RSJ, Gadian DG. Quantitative comparison of functional Magnetic Resonance Imaging with Positron Emission Tomography Using a force-relate paradigm. *Neuroimage*. 1996; 4: 201-209.
78. Dickey CC, McCarley RW, Voglmaier MM, Ninikiewicz MA, Seidman LJ, Hirayasu Y, Fischer I, Teh AK, van Rhoads R, Jakab M, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton M. Schizotypal personality disorder and MRI abnormalities of temporal lobe gray matter. *Biological Psychiatry*. 1999; 45: 1393-1402.
79. Duling B, Matsuki T, Segal S. Conduction in the resistance-vessel wall: contributions to vasomotor tone and vascular communication. In: Bevan JA ed. *The resistance Vasculature*. Totowa, NJ: Humana Press, 1991: 193-215.
80. Earle-Boyer EA, Serper MR, Davidson M, Harvey PD. Continuous Performance Tests in schizophrenics patients: stimulus and medication effects on performance. *Psychiatry Research* . 1991; 37:47-56.
81. Editorial. Interview with Micael I Posner. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 1996; 8: 83-87.

82. Egan MF, Goldberg TE, Gscheidle T, Weirich M, Bigelow LB, Weinberger DR. Relative risk of attention deficits in siblings of patients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*. 2000; 157:1309-1316.
83. Elliott R, Barbara Sahakian BJ. The neuropsychology of schizophrenia: relations with clinical and neurobiological dimensions. *Psychological Medicine*. 1995; 25; 581-594.
84. Erlenmeyer-Kimling L, and Cornblatt BA. High-risk research in schizophrenia: a summary of what has been learned. *Journal of Psychiatry Research*. 1987; 21:401-411.
85. Erlenmeyer-Kimling L, and Cornblatt BA. A summary of attentional findings in the New York High-Risk Project. *Journal of Psychiatry Research*. 1992; 26:405-426.
86. Estévez-González A, García-Sánchez C, Junqué C. La atención: una compleja función cerebral. *Revista de Neurología* 1997;25 (148):1989-97.
87. Falkai P, and Bogerts C. Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. *European Archives of Psychiatry Neurological Sciences*. 1986; 236: 154-161.
88. Filley CM. The neuroanatomy of attention. *Seminars in Speech and Language*. 2002; 23: 89-98.
89. Flashman LA, Flaum M, Gupta S, Andreasen NC. Soft signs and neuropsychological performance in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1996; 153: 526-532.
90. Flaum M, Swayze II VW, O'Leary DS, Yuh WTC, Ehrhardt JC, Arndt SV, Andreasen NC. Effects of diagnosis, laterality, and gender on brain morphology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1995: 152: 704-714.
91. Fleck DE, Sax KW, Strakowski SM. Reaction time measures of sustained attention differentiate bipolar disorder from schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2001. 52: 251-259.
92. Fox P, and Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1986; 83:1140-1144.
93. Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity . *Science*. 1988; 241:462-464.

94. Frahm J, Merboldt K, Bruhn H, Gyngell M, Hänicke W, Chien D. 0.3 -second FLASH MRI of the human heart. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1990; 13:150-157
95. Franke P, Maier W, Hardt J, Hain C, Cornblatt B. Attentional abilities and measures of schizotypy: their variation and covariation in schizophrenic patients, their siblings, and normal control subjects. *Psychiatry Research*. 1994; 54:259-272.
96. Frederikse M, Lu A, Aylward E, Barta P, Sharma T, Pearlson G. Sex differences in inferior parietal lobule volume in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2000; 157:422-427.
97. Friedman D, Vaughan HG, Erlenmeyer-Kimling L. Multiple late positive potentials in two visual discrimination tasks. *Psychophysiology*. 1981; 18:635-649.
98. Friston KJ, Price CJ, Fletcher P, Moore C, Frackowiack RSJ, Dolan RJ. The trouble with cognitive subtraction. *Neuroimage*. 1996; 4: 97-104.
99. Frith CD. *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Lawrence Erlbaum Associates. UK; Hove, 1992.
100. Goldberg TE, Ragland JD, Torrey EF, Gold JM, Bigelow LB, Weinberger DR. Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 1990; 47: 1066-1072.
101. Goldberg TE, Saint-Cyr JA, Weinberger DR. Assessment of procedural learning and problem solving in schizophrenic patients by Tower of Hanoi type tasks. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 1990; 2, 165-173.
102. Goldberg TE, Torrey EF, Gold JM, Ragland JD, Bigelow LB, Weinberger DR. Learning and memory in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychological Medicine*. 1993;23:71-85.
103. Golden JC. *The Stroop and word test: a manual for clinical and experimental uses*. Chicago: Stoelting, 1978.
104. Goldstein JM, Goodman JM, Seidman LJ, Kennedy DN, Makris N, Lee H, Tourville J, Caviness VS, Faraone SV, Tsuang MT. Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*. 1999; 56:537-547.



105. Grapperon J, and Delage M. Test de Stroop et schizophrénie. *L'Encephale*. 1999; 25:50-58.
106. Granholm E, Bartzokis G, Asarnow RF, Mader SR. Preliminary associations between motor procedural learning, basal ganglia T2 relaxation times, and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 1993; 50: 33-44.
107. Grove WM, Lebow BS, Clementz BA, Cerri A, Medus C, Iacono WG. Familial prevalence and coaggregation of schizotypy indicators: A multi-trait family study. *Journal of Abnormal Psychology*. 1991; 100: 115-121.
108. Grunebaum H, Weis JL, Gallant D, Cohler BJ. Attention in young children of psychotic mothers. *American Journal of Psychiatry*. 1974; 131: 887-891.
109. Gur RE, Maany V, Mozley PD, Swanson C, Bilker W, Gur RC. Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1998; 155: 1711-1717.
110. Gur RE, Crowell PE, Latshaw A, Turetsky BI, Grossman RI, Arnold SE, Bilker WB, Gur RC. Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 2000; 57: 761-768.
111. Haacke EM, Lai S, Reichenbach JR, Kuppusamy K, Hoogenraad FGC, Takeichi H, Lin W. In vivo measurement of blood oxygen saturation using magnetic resonance imaging: a direct validation of the Blood Oxygen Level-Dependent concept in functional brain imaging. *Human Brain Mapping*. 1997; 5: 341-346.
112. Haase A. Snapshot FLASH MRI. Applications to T1, T2, and chemical-shift imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1990; 13:77-89.
113. Haase A, Matthaei D, Hänicke W, Frahm J. Dynamic digital subtraction imaging using fast low-angle shot MR movie sequence. *Radiology*. 1986; 160: 537-541.
114. Häger F, Volz HP, Gaser C, Mentzel HJ, Kaiser WA, Sauer H. Challenging the anterior attentional system with a continuous performance task: a functional magnetic resonance imaging approach. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 1998; 248: 161-170.

115. Harvey PD, Keefe RS, Moskowitz J, Putnam KM, Mohs RC, Davis KL. Attentional markers of vulnerability to schizophrenia: Performance of medicated and unmedicated patients and normals. *Psychiatry Research*. 1990; 33:179-188.
116. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* . 1999;122: 593-624.
117. Heaton R, Paulsen JS, Mc Adams LA, Kuck J, Zisook S, Braff D, Harris MJ, Jeste DV. Neuropsychological deficits in schizophrenics: relationship to age, chronicity, and dementia. *Archives of General Psychiatry*. 1994; 51: 469-447.
118. Heeger DJ, Ress D. What does fMRI tell us about neuronal activity?. *Natural Reviews Neuroscience*. 2002; 3:142-151.
119. Heckers S. Neuropathology of schizophrenia: cortex, thalamus, basal ganglia, and neurotransmitter-specific projection systems. *Schizophrenia Bulletin*. 1997; 23: 403-421.
120. Heilman KM, van Den Abell T. Right hemisphere dominance for attention: the mechanism underlying hemispheric asymmetries of inattention (neglect). *Neurology*. 1980; 30: 327-330.
121. Heilman KM, Bowers D, Valenstein E, Watson RT. The right hemisphere: Neuropsychological functions. *Journal of Neurosurgery*. 1986; 64: 693-704.
122. Heinrichs RW, and Award AG. Neurocognitive subtypes of chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1993; 9:49-58.
123. Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Fischer IA, Mazoni P, Kislner T, Arakaki H, Kwon JS, Anderson JE, Yurgelun-Todd DY, Tohen M, McCarley RW. Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first episode schizophrenia compared with psychotic patients with first episode affective disorder and normal subjects. *American Journal of Psychiatry*. 1998; 155: 1384-1391.
124. Hirayasu Y, McCarley RW, Salisbury DF, Tanaka S, Kwon JS, Frumin M, Sneyderman D, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME. Planum temporale and Heschl gyrus volume reduction in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry*. 2000; 57: 692-699.

125. Hokama H, Shenton ME, Nestor PG, Kikinis R, Levitt JJ, Metcalf D, Wible CG, O'Donnell BF, Jolesz FA, McCarley RW. Caudate, putamen and globus pallidus volume in schizophrenia: a quantitative MRI study. *Psychiatry Research*. 1995; 61: 209-229.
126. Holinger DP, Shenton ME, Wible CG, Donnino R, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. Superior temporal gyrus volume abnormalities and thought disorder in left-handed schizophrenic men. *American Journal of Psychiatry*. 1999; 156: 1730-1735.
127. Hoogenraad FGC, Reichenbach JR, Haacke EM, Lai S, Kuppusamy K, Sprenger M. In vivo measurement of changes in venous blood-oxygenation with high resolution functional MRI at 0.95 Tesla by measuring changes in susceptibility and velocity. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1998; 39:97.107.
128. Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RCW, van Haren NEM, Koning H, Collins L, Evans AC, Khan RS. Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 2001; 58: 1118-1125.
129. Jakob H, and Beckman H. Gross and histological criteria for developmental disorders in brains of schizophrenics. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1989. 82: 466-469.
130. Jeste DV, Lohr JB. Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. A morphometric study. *Archives of General Psychiatry*. 1989. 46: 1019-1024.
131. Jeste DV, McAdams LA, Palmer BW, Braff D, Jernigan TL, Paulsen JS, Stout JC, Symonds L, Bailey A, Heaton RK. Relationship of neuropsychological and MRI measures to age of onset of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1998; 98: 156-164.
132. Johns L, McGuire P. Verbal self-monitoring and auditory hallucinations in schizophrenia. *The Lancet*. 1999; 353: 469-470
133. Jones RA, Schirmer T, Lipinski B, Elbel GK, Auer DP. Signal undershoots following visual stimulation: a comparison of Gradient and Spin-Echo BOLD sequences. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1998; 40:112-118.
134. Jueptner M, and Weiller C. Review: Does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI. *Neuroimage*. 1995; 2: 148-156.

135. Junqué C y Barroso J. Neuropsicología. Madrid: Síntesis. 1995.
136. Katz M, Buschbaum MS, Siegel BV Jr, Wu J, Haier RJ, Bunney WE Jr. Correlational patterns of cerebral glucose metabolism in never-medicated schizophrenics. *Neuropsychobiology*. 1996; 33:1-11.
137. Keefe RS, Mohs RC, Losonczy MF, Davidson M, Silverman JM, Kendler KS, Horvath TB, Nora R, Davis KL. Characteristics of very poor outcome schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1987; 144: 889-895.
138. Keefe RS, Roitman SE, Harvey C, Deusch SI. Impaired motor skill learning in schizophrenia: Implications for corticostriatal dysfunction. *Biological Psychiatry*. 1996; 39: 241-248.
139. Keilp JG, Herrera J, Lee HK, Stritzke P, , Cornblatt BA. The Continuous performance test, identical pairs version (CPT-IP): III. Brain functioning during performance of numbers and shapes subtasks. *Psychiatry Research*. 1997; 74: 35-45.
140. Kendler KS, Ochs AL, Gorman AM, Hewitt JK, Ross DE, Mirsky AF. The structure of schizotypy: a pilot multitrait twin study. *Psychiatry Research*. 1991; 36:19-36.
141. Keshavan MS, Rosenberg D, Sweeney JA, Pettegrew JW. Decreased caudate volume in neuroleptic-naive psychotic patients. *American Journal of Psychiatry*. 1998; 155: 774-778.
142. Kinderman SS, Karami A, Sydmonds, Brown GG, Jeste DV. Review of functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1997; 27:143-156.
143. Klorman R, Bauer LO, Coons HW, Lewis JL, Peloquin LJ, Perlmutter RA, Ryan RM, Salzman LF, Strauss JS. Enhancing effects of methylphenidate on normal young adults' cognitive processes. *Psychopharmacology Bulletin*. 1984; 20:3-9.
144. Kornetsky C, Orzack MH. A research note on some of the critical factors on the dissimilar effects of chlorprozamine and secobarbital on the Digit Symbol Substitution and Continuous Performance Tests. *Psychopharmacologia*. 1964; 6:79-86.

145. Kwon JS, McCarley RW, Hirayasu Y, Anderson JE, Fischer IA, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME. Left planum temporale volume reduction in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 1999; 56: 142-148.
146. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, Cheng HM, Brady TJ, Rosen BR. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Science USA*. 1992; 89:5675-5679.
147. Lai S, Hopkins AL, Haacke EM, Li D, Wasserman BA, Buckley P, Friedman L, Meltzer H, Hedera P, Friedland R. Identification of vascular structures as a major source of signal contrast in high resolution 2D and 3D functional activation imaging of the motor cortex at 1.5 T: preliminary results. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1993; 30:387-392.
148. Laurent A, Saoud M, Bougerol T, d'Amato T, Anchisi AM, Biloa-Tang M, Dalery J, Rochet T. Attentional deficits in patients with schizophrenia and in their non-psychotic first-degree relatives. *Psychiatry Research*. 1999; 89:147-159.
149. Laurent A, Biloa-Tang M, Bougerol T, Duly D, Anchisi AM, Bosson JL, Pellat J, d'Amato T, Dalery J. Executive/attentional performance and measures of schizotypy in patients with schizophrenia and in their nonpsychotic first-degree relatives. *Schizophrenia Research* 2000[a]; 46:269-283
150. Laurent A, Rochet T, d'Amato T, Anchisi AM, Daumal M, Favre P, Bougerol T, Dalery J. Vulnérabilité à la schizophrénie. III: intérêts et limites du test de performances continues à paires identiques (CPT-IP) . *L'Encephale*. 2000[b]; 26: 48-55.
151. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*. 1973; 242: 190-191.
152. Le TH, Hu X. Retrospective estimation and correction of physiological artifacts in fMRI by direct extraction of physiological activity from MR data. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1996; 35:290-298.
153. Lennox BR, Park SB, Medley I, Morris PG, Jones PB. The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2000. 100: 13-20.

154. Lenz T, Bilder RM, Cornblatt B. The timing of neurodevelopmental abnormality in schizophrenia: an integrative review of the neuroimaging literature. *CNS Spectrums*. 2001; 6: 233-255.
155. Lenzenweger M, Cornblatt B, Putnick M. Schizotypy and sustained attention. *Journal of Abnormal Psychology*. 1991; 100:84-89.
156. Lepage M, Ghaffar O, Nyberg L, Tulving E. Prefrontal cortex and episodic memory retrieval mode. *Proceedings of the National Academy of Science USA*. 2000; 97: 506-511.
157. Lhermitte F. Human autonomy and the frontal lobes. Part I: Imitation and utilization behavior: a neuropsychological study of 75 patients. *Annals of Neurology*. 1986; 19: 326-334.
158. Lewin JS, Friedman L, Wu D, Miller DA, Thompson LA, Klein SK, Wise AL; Hedera P, Buckeley P, Metzger H, Friedland RP, Duerk JL. Cortical localization of human sustained attention: detection with functional MR using a visual vigilance paradigm. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 1996; 20: 695-701.
159. Liu SK, Chen WJ, Chang CJ, Lin HN. Effects of atypical neuroleptics on sustained attention deficits in schizophrenia: a trial of risperidone versus haloperidol. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 22: 311-319.
160. MacDonald AW, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*. 2000; 288: 1835-1838.
161. Malonek D, and Grinvald A. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science*. 1996; 272, 551-554.
162. Malonek D, Dirnagl U, Lindauer U, Yamada K, Kanno I, Grinvald A. Vascular imprints of neuronal activity: relationships between the dynamics of cortical blood flow, oxygenation, and volume changes following sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Science USA*. 1997; 94: 14826-14831.
163. Mansfield P. Real-time echo-planar imaging by NMR. *British Medical Bulletin*. 1984; 40(2): 187-190.

164. Mansfield P, and Maudsley AA. Medical imaging by NMR. *British Journal of Radiology*. 1977; 50: 188-194.
165. MacLeod CM. Half a century of research on the stroop effect: an integrative review: *Psychologia Bulletin* 1991; 109;163-203.
166. McKenna PJ, Tamlyn D, Lund CE, Mortimer AM, Hammond S, Baddeley AD. Amnesic syndrome in schizophrenia. *Psychological Medicine*. 1990; 20: 967-972.
167. McGuire PK, Silbersweig DA, Wright I, Murray RM, David AS, Frackowiak RSJ, Frith CD. Abnormal monitoring of inner speech: a psychological basis of auditory hallucinations. *The Lancet*. 1995; 346: 590-600.
168. McGuire PK, Shah GMS, Murray RM. Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *The Lancet*. 1993; 342: 703-706.
169. Meisenzahl EM, Frodl T, Zetsche T, Leisinger G, Heiss D, Maag K, Hegerl U, Hahn K, Möller HJ. Adhesio interthalamica in male patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2000. 157: 823-825.
170. Menon RS, and Goodyear BC. Submillimeter functional localization in human striate cortex using BOLD contrast at 4 Tesla: implications for the vascular point-spread function. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1999; 41: 230-235.
171. Menon RS, Ogawa S, Hu X, Strupp JP, Anderson P, Ugurbil K. BOLD based functional MRI at 4 Tesla includes a capillary bed contribution: echo-planar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1995; 33: 453-459.
172. Menon RS, Ogawa S, Strupp JP, Ugurbil K. Ocular dominance in human V1 demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neurophysiology*. 1997; 77: 2780-2787.
173. Mesulam MM. Attention confusional states, and neglect. In Mesulam MM, ed. *Principles of Behavioral Neurology*. 1985. Philadelphia: FA Davis.
174. Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of Neurology*. 1990; 28:597-613.
175. Mirsky AF. The neuropsychological bases of schizophrenia. *Annual Review of Psychology*. 1969; 20:321-348.

176. Mirsky AF, Lochhead SJ, Jones BP, Kugelmass S, Walsh D, Kendler KS. On familial factors in the attention deficit in schizophrenia: a review and report of two new subjects samples. *Journal of Psychiatry Research*. 1992; 26: 383-403.
177. Mirsky AF, Kugelmass S, Ingraham LJ, Frenkel E, Nathan M. Overview and summary: twenty-five-year followup of high-risk children. *Schizophrenia Bulletin*. 1995; 21:227-239.
178. Mitchell RLC, Elliot R, Woodruff PWR. fMRI and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends in Neurocognitive Sciences*. 2001; 5: 71-81.
179. Morice R, Delahunty A. Frontal/executive impairments in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1996; 22: 125-137.
180. Mussgay L, and Hertwig R. Signal detection indices in schizophrenics on a visual, auditory, and bimodal Continuous Performance Test. *Schizophrenia Research*. 1990; 3: 303-310.
181. Nestor PG, Faux SF, McCarley RW, Shenton ME, Sands SF. Measurement of visual sustained attention in schizophrenia using signal detection analysis and a newly developed computerized CPT task. *Schizophrenia Research*. 1990; 3: 329-332.
182. Niznikiewick M, Donnino R, McCarley R, Nestor PG, Iosifescu DV, O'Donnell B, Levitt J, Shenton M. Abnormal gyrus asymmetry in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2000; 157: 428-437.
183. Nuechterlein KH. Signal detection in vigilance tasks and behavioral attributes among offspring of schizophrenic mothers and among hyperactive children. *Journal of Abnormal Psychology*. 1983; 92: 4-28.
184. Nuechterlein KH, and Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin*. 1984; 10: 160-203.
185. Nuechterlein KH, Edell WS, Norris M, Dawson ME. Attentional vulnerability indicators, thought disorder, and negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin*. 1986; 12: 408-426.



186. Obiols JE, Clos M, Corbero E, García-Domingo M, de Trincheria I, Domenench E. Sustained attention deficit in young schizophrenic and schizotypic men. *Psychological Reports*. 1992; 71: 1131-1136.
187. Ogawa S, and Lee TM. Magnetic Resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1990; 16: 9-18.
188. Ogawa S, Menon RS, Kim SG, Ugurbil K. On the characteristics of functional magnetic resonance imaging of the brain. *Annual Review of Biophysical and Biomolecular Structures*. 1998.; 27:447-474.
189. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1990; 87:9868-9872.
190. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1992; 89: 5951-5955.
191. Okasha A, Rafaat M, Mahallawy N., El Nahas G, El Dawla AS, Sayed M, El Kholi S. Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2000; 101: 281-5
192. Orzack MH, and Kornetsky C. Attention dysfunction in chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 1966; 14:323-326.
193. Orzack MH, and Kornetsky C. Environmental and familial predictors of attention behavior in chronic schizophrenics. *Journal of Psychiatry Research*. 1971; 9: 21-29.
194. Orzack MH, Kornetsky C, Freeman H. The effects of daily administration of carphenazine on attention in the schizophrenic patient. *Psychopharmacology*. 1967; 11:31-38.
195. Paillère-Martinot ML, Caclin A, Artiges E, Poline JB, Joliot M, Mallet L, Recasens C, Attar-Lévy D, Martinot JL. Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia. *Schizophrenia Research* . 2001;50:19-26

196. Pakkenberg B. Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*. 1990; 47:1023-1028.
197. Pakkenberg B. Postmortem study of chronic schizophrenic brains. *British Journal of Psychiatry*. 1987; 151: 744-752.
198. Pakkenberg B. The volume of the mediodorsal thalamic nucleus in treated and untreated schizophrenics. *Schizophrenia Research*. 1992; 7: 95-100.
199. Pakkenberg B. Leucotomized schizophrenics lose neurons in the mediodorsal thalamic nucleus. *Neurophatology and Applied Neurobiology*. 1993; 19: 373-3801.
200. Pantelis C, Barnes TRE, Nelson HE. Is the concept of frontal-subcortical dementia relevant to schizophrenia?. *British Journal of Psychiatry*. 1992, 160: 442-460.
201. Pardo JV, Pardo PJ, Janer KW, Raichle ME. The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1990; 87: 256-259.
202. Pardo JV, Fox PT, Raichle ME. Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature*. 1991; 349: 61-64.
203. Paulesu E, Connelly A, Frith CD, Friston KJ, Heather J, Myers R, Gadian DG, Frackowiak RS. *Neuroimaging Clinics of North America*. 1995; 5: 207-225.
204. Pauling L and Coryell CD. The magnetic properties and structure of the hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Science USA*. 1936; 22:210-216.
205. Paus T, Koski L, Caramanos Z, Westbury C. Regional differences in the effects of task difficulty and motor output on blood flow response in the human anterior cingulate cortex: A review of 107 PET activation studies. *NeuroReport*. 1998; 9:R37-R47.
206. Paus T, Petrides M, Evans AC, Meyer E. Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: A positron emission tomography study. *Journal of Neurophysiology*. 1993; 70: 453-469.

207. Pearlson GD, Pretty RG, Ross CA, Tien AY. Schizophrenia: a disease of heteromodal association cortex?. *Neuropsychopharmacologia*. 1996; 14:1-17.
208. Peterson BS, Skudlarski P, Gatenby JC, Zhang H, Anderson AW, Gore JC. An fMRI study of Stroop word-color interference: Evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems. *Biological Psychiatry* 1999; 45:1237-1258.
209. Petit L, Tzourio N, Orssaud C, Pietrzyk U, Berthoz A, Mazoyer B. Functional neuroanatomy of the human visual fixation system. *European Journal of Neuroscience*. 1995; 7:169-174.
210. Piñero R, Matthews PM, Maestú C, Bardasano JL. Resonancia magnética funcional y el córtex motor. I. Análisis de grupo. *Revista de Neurología*. 2001[a]; 32:1101-6.
211. Piñero R, Matthews PM, Maestú C, Bardasano JL. Resonancia magnética funcional y el córtex motor.II Cuantificación de la activación. *Revista de Neurología*. 2001[b]; 33:1-6.
212. Popken GJ, Bunney WE jr, Potkin SG, Jones EG. Subnucleus-specific loss of neurons in medial thalamus of schizophrenics. *Proceedings of the Natural Academy of Sciences USA*. 2000; 97:9276-9280.
213. Portas CM, Goldstein JM, Shenton ME, Hokama HH, Wible CG, Fischer I, Kikinis R, Donnino R, Jolesz FA, McCarley RW. Volumetric evaluation of the thalamus in schizophrenic male patients using magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry*. 1998; 43: 649-659
214. Posner MI, and Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annual Review in Neurosciences* 1990; 13:25-42.
215. Posner MI, and Driver J. The neurobiology of selective attention. *Current Opinion in Neurobiology*. 1992; 2: 165-169.
216. Posner MI, and Dehaene S. Attentional networks. *Trends in Neurosciences* 1994; 17: 75-9
217. Pugh KR, Shaywitz BA, Shaywitz SE, Fullbright RK, Byrd D, Skudlarski P, Shankweiler DP, Katz L, Constable RT, Fletcher J, Lacadie C, Marchione K, Gore

- JC. Auditory selective attention: a fMRI investigation. *Neuroimage*. 1996; 4: 159-173.
218. Pujol J, Vendrell P, Deus J, Junqué C, Bello J, Martí-Vilalta JL, Capdevila A. The effect of medial frontal and posterior parietal demyelinating lesions on Stroop interference. *Neuroimage* 2001; 13:68-75.
219. Purcell E. Research in nuclear magnetism. Nobel lecture. December, 1952.
220. Rapoport JL, Buschbaum MS, Weingartner H, Zahn TP, Ludlow C, Mikkelsen EJ. Dextroamphetamine: Its cognitive and behavioral effects in normal and hyperactive boys and normal men. *Archives of General Psychiatry*. 1980; 37: 933-943.
221. Renshaw PF, Yurgelum-Todd DA, Cohen BM. Greater hemodynamic response to photic stimulation in schizophrenic patients: an Echo Planar MRI study. *American Journal of Psychiatry*. 1994; 151: 1493-1495.
222. Rezaei K, Andreasen NC, Alliger R, Cohen G, Swayze 2<sup>nd</sup> V, O'Leary DS. The neuropsychology of the prefrontal cortex. *Archives of Neurology*. 1993. 50: 636-642.
223. Rossi A, Serio A, Stratta P, Petrucci C, Schiavza G, Mancini F, Casacchia M. Planum temporale asymetry and thought disorder in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1994; 12: 1-7.
224. Rutschmann J, Cornblatt BA, Erlenmeyer-Kimling L. Sustained attention in children at risk for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 1977; 34:571-575.
225. Rutschmann J, Cornblatt BA, Erlenmeyer-Kimling L. Sustained attention in children at risk for schizophrenia: findings with two visual continuous performance test in a new sample. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 1986; 14: 365-385.
226. Salgado-Pineda P, Vendrell P, Bargalló N, Falcón C, Junqué C. Resonancia magnética funcional en la evaluación de la actividad del cíngulo anterior mediante paradigma de Stroop. *Revista de Neurología*. 2002; 34: 607-611.
227. Sanfilipo M, Lafargue T, Arena L, Rusinek H, Kushner K, Lautin A, Loneragan C, Vaid G, Rotrosen J, Wolkin A. Fine volumetric analysis of the cerebral ventricular

- system in schizophrenia: further evidence for multifocal mild to moderate enlargement. *Schizophrenia Bulletin*. 2000; 26: 201-216.
228. Saoud M, d'Amato T, Gutknecht C, Triboulet P, Bertaud JP, Marie-Cardine M, Daléry J, Rochet T. Neuropsychological deficit in siblings discordants for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2000; 26: 893-902.
229. Sartori G, Umiltà C. How to avoid the fallacies of cognitive subtraction in brain imaging. *Brain and Language*. 2000; 74:191-212.
230. Schroeder J, Buchsbaum MS, Siegel BV, Geider FJ, Haier RJ, Lohr J, Wu J, Potkin SG. Patterns of cortical activity in schizophrenia. *Psychological Medicine*. 1994; 24:947-955.
231. Schwartz BL, Rosse RB, Veazey C, Deutsch SI. Impaired motor skill learning in schizophrenia: implications for corticostriatal dysfunction. *Biological Psychiatry*. 1996; 39: 241-248.
232. Schroeder J, Wenz F, Schad LR, Baudendistel K, Knopp MV. Sensorimotor cortex and supplementary motor area changes in schizophrenia: a study with functional magnetic resonance imaging. *British Journal of Psychiatry*. 1995; 167: 197-201.
233. Segebarth C, Belle V, Delon C, Massarelli R, Decety J, Le Bas JF, Decors M, Benabid AL. Functional MRI of the human brain: predominance of signals from extracerebral veins. *NeuroReport*. 1994; 5:813-816.
234. Serper MR, Bergman RL, Harvey PD. Medication may be required for the development of automatic information processing in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 1990; 32: 281-288.
235. Servan-Schreiber D, Printz H, Cohen JD. A network model of catecholamine effects: Gain, signal-to-noise ratio, and behavior. *Science*. 1990; 249: 892-895.
236. Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak MA, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metgalf D, Coleman M, McCarley RW. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *The New England Journal of Medicine*. 1992; 327: 604-612.
237. Shenton M, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2001; 49: 1-52.

238. Shergill SS, Bullmore E, Simmons A, McGuire P. Functional anatomy of auditory verbal imagery in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *American Journal of Psychiatry*. 2000 [a]; 157: 1691-1693.
239. Shergill SS, Brammer MJ, Williams SCR, Murray RM, McGuire Pk. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*. 2000 [b]; 57: 1033-1038.
240. Siegel BV, Buschbaum MS, Bunney WE, Gottschalk LA, Haier RJ, Lohr JB, Lottenberg S, Najafi A, Nuechterlein KH, Potkin SG, Wu JC. Cortical-striatal-thalamic circuits and brain glucose metabolic activity in 70 unmedicated male schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*. 1993; 150: 1325-1336.
241. Snyder PJ, Bogerts B, Wu H, Bilder RM, Deoras KS, Lieberman JA. Absence of the adhesio interthalamica as a marker of early developmental neurophatology in schizophrenia: an MRI and postmortem histologic study. *Journal of Neuroimaging*. 1998; 8: 159-163.
242. Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, Batth R, Jernigan TL, Toga AW. Localizing age-related changes in brain structure between childhood and adolescence using statistical parametric mapping. *Neuroimage*. 1999; 9:587-597.
243. Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack H, der Schot AC, Kahn R. Partial volume decrease of the thalamus in relatives of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1998; 155: 1784-1786.
244. Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack H, Hoogendoorn MLC, Jellema K, Khan R. Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *American Journal of Psychiatry*. 2000. 157: 416-421.
245. Stark CEL, Squire LR. When zero is not zero: The problem of ambiguous baseline conditions in fMRI. *Proceedings of the Natural Academy of Sciences USA*. 2001; 98:12760-12766.
246. Stefanatos GA, Wassertein J. Attentional deficit/hyperactivity disorder as a right hemisphere syndrome. *Annals New York Academy of Sciences*. 2001; 931: 172-195.
247. Stehling MK, Turner R, Mansfield P. Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science*. 1991; 254:43-50.

248. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*. 1935; 18:643-662.
249. Suddath RL , Christison GW, Torrey EF, Casanova MF, Weinberger DR. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*. 1990. 322: 789-794.
250. Sunaert S, Dymarkowski S, Van Oostende S, Van Hecke P, Wilms G, Marchal G. Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) visualises the brain at work. *Acta Neurologica of Belgium*. 1998; 98: 8-16.
251. Swets JA. The realtive operating characteristic in psychology. *Science*. 1973; 182: 990-1000.
252. Talairach J, Tournoux P. *Co-Planar Stereotaxic atlas of the human brain*. New York: Thieme, 1988.
253. Taylor S, Kornblum S, Lauber EJ, Minoshima S, Koeppe RA. Isolation of specific interference processing in the stroop task: PET activation studies. *Neuroimage*. 1997; 6: 81-92.
254. Tek C, Gold J, Blaxton T, Wilk C, McMahon RP, Buchanan RW. Visual perceptual and working memory impairments in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 2002; 59: 146-153.
255. Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood and high field. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1982; 714: 265-270.
256. Turner R . *Magnetic Resonance Imaging of brain function*. *Annals of Neurology*. 1994; 35: 637-638.
257. Turner R, Le Bihan D, Moonen CT, Despres D, Frank J. Echo-Planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1991; 22: 159-166.
258. Turner R, Howseman A, Ress GE, Josephs O, Friston K. Functional magnetic resonance imaging of the human brain: data acquisition and analysis. *Experimental Brain Research*. 1998; 123:5-12.

259. Van Veen V, Cohen JD, Botvinick MM, Stenger VA, Carter CS. Anterior cingulate cortex, conflict monitoring, and levels of processing. *Neuroimage*. 2001; 14: 1302-1308.
260. Vanzetta I, and Grinvald A. Increased cortical oxidative metabolism due to sensory stimulation: implications for functional brain imaging. *Science*. 1999; 286: 1555-1558.
261. Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD, Dudgeon P, Brewer W, Cook M, Desmond P, Bridle N, Tierney P, Murrle V, Singh B, Copolov D. Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high resolution magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*. 1999; 56: 133-140.
262. Vendrell P, Junqué C, Pujol J, Jurado MA, Molet J, Grafman J. The role of prefrontal regions in the Stroop task. *Neuropsychologia*. 1995; 33:341-352.
263. Volz HP, Gaser C, Häger F, Rzanny R, Pönisch J, Mentzel HJ, Kaiser WA, Sauer H. Decreased frontal activation in schizophrenia during stimulation with the Continuous Performance Test: A functional magnetic resonance imaging study. *European Psychiatry*. 1999; 14:17-24.
264. Waddington JL, O'Callaghan E, Buckley P, Madigan C, Redmond O, Stack JO, Kinsella A, Larkin C, Ennis JT. Tardive dyskinesia in schizophrenia. Relationship to minor physical anomalies, frontal lobe dysfunction, and cerebral structure on magnetic resonance imaging. *British Journal of Psychiatry*. 1995; 167:41-44.
265. Walker E. Attentional and neuromotor functions of schizophrenics, schizoaffectives and patients with other affective disorders. *Archives of General Psychiatry*. 1981; 38: 1355-1358.
266. Walker E, Green M. Motor proficiency and attentional-task performance by psychotic patients. *Journal of Abnormal Psychology*. 1982; 91: 261-268.
267. Whalen PJ, Busch G, McNally RJ, Wilhelm S, McInerney SC, Jenike MA, Rauch SL. The emotional counting stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division. *Biological Psychiatry* 1998; 44: 1219-1228.



268. Wei CJ, Liu SK, Chang CJ, Lien YJ, Chang YH, Hwu HG. Sustained attention deficit and schizotypal personality features in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients. *The American Journal of Psychiatry*. 1998; 155: 1214-1220.
269. Weinberger DR, and Berman KF. Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London- Series B: Biological Sciences*. 1996; 351: 1495-1503.
270. Weiss AP, and Heckers S. Neuroimaging of declarative memory in schizophrenia. *Scandinavian Journal of Psychology*. 2001; 42: 239-250.
271. Wenz F, Schad LR, Knopp MV, Baudendistel KT, Flomer F, Schroeder J, van Kaick G. Functional magnetic resonance imaging at 1.5 T: activation pattern in schizophrenic patients receiving neuroleptic medication. *Magnetic Resonance Imaging*. 1994; 12: 975-982.
272. Wible CG, Shenton ME, Hokama H, Kikinis R, Jolesz FA, Metcalf D, McCarley RW. Prefrontal cortex and schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*. 1995. 52: 279-288.
273. Wilke M, Kaufmann C, Grabner A, Pütz B, Wetter TC, Auer DP. Gray Matter-changes and correlates of disease severity in schizophrenia: a Statistical Parametric Mapping Study. *Neuroimage*. 2000; 12: 814-824
274. Wohlberg GW, and Kornetsky C. Sustained attention in remitted schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*. 1973; 28: 533-537.
275. Woodruff WR, Wright IC, Bullmore ET, Brummer M, Howard RJ, Williams SCR, Shapleske J, Rossell S, David A, McGuire PK, Murray RM. Auditory Hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *American Journal of Psychiatry*. 1997; 154: 1676-1682.
276. Wright IC, Ellison ZR, Sharma T, Friston KJ, Murray RM, McGuire PK. Mapping of grey matter changes in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1999; 35: 1-14.
277. Young KA, Manaye KF, Liang CL, Hicks PB, German DC. Reduced number of mediodorsal and anterior thalamic neurons in schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2000; 47: 944-953.

278. Yücel M, Pantelis C, Stuart GW, Wood SJ, Maruff P, Velakoulis D, Pipingas A, Crowe SF, Tochon-Danguy HJ, Egan GF. Anterior cingulate activation during Stroop task performance: a PET to MRI coregistration study of individual patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2002; 159: 251-254.
279. Yurgelun-Todd DA, Wateraux C, Cohen BM, Gruber S, Camper E, Renshaw PF. Functional Magnetic Resonance Imaging of schizophrenic patients and comparison subjects during word production. *American Journal of Psychiatry*. 1996; 153: 200-205.
280. Zaidel DW, Esiri MM, Harrison PJ. Size, shape, and orientation of neurons in the left and right hippocampus: investigation of normal asymmetries and alterations in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1997. 154: 812-818.
281. Zola-Morgan S, and Squire LR. Neuroanatomy of memory. *Annual Review Neurosciences*. 1993; 16: 547-563.
282. Zysset S, Müller K, Lohmann, von Cramon DY. Color-Word matching Stroop task: separating interference and response conflict. *Neuroimage*. 2001; 13: 29-36.