

ACTUALIZACION POR TEMAS

La neuroimagen del defecto cerebral en la esquizofrenia

Rodrigo Garnica*

Summary

We consulted the most recent bibliography about radiologic investigations on schizophrenia including the computerized tomography scanner (CT), the magnetic resonance imaging (MRI) and the positron emission tomography (PET) which are recent techniques in medicine. We try to know the objective data which exist about the subject to find out if we have at our disposal a diagnostic method for the first time in the case of functional psychosis and to have an idea of when will we be able to assure the existence of a biological indicator, particularly in schizophrenia. Within these techniques, some concerning the use of X rays stand out in their different modifications suffered recently. The CT and the MRI constitute static researches and for this reason they give an anatomic idea of the organ to be studied. The PET, together with other variables, is a technique which finds out lively patients' metabolic functions; therefore, it is a dynamic research.

After making this review the next conclusions can be pointed out:

1. There are data enough to consider that schizophrenia is a disease which, in some of its clinical forms, has cerebral organic trouble manifested by growth of the cerebral ventricular system.
2. The ventricular enlargement (VE), when it is detected, is stable in the course of the years, independently of the way in which the disease develops.
3. The clinical form of the schizophrenia which show the most coherent VE is the form called type II or of negative symptoms, even though there are doubts on the matter.
4. From the radiological techniques used in the CT for detecting the VE, the cerebral ventricle index or VBR turns out to be the most trustworthy when VE of moderate dimensions is studied.
5. Other important data which require confirmation are: larger size of the third ventricle (3V), atrophy of the cerebellum, hemispheric asymmetry and, with more modern techniques such as the MRI, smaller brains, smaller corpus callosum and smaller temporal lobes, maybe more noticeable on the left side.
6. By the light of metabolic studies such as the PET, it is believed that in schizophrenia there is an increase in the number of the dopamine receptors D2 in the putamen and in the globus pallidus. It is still discussed if this abnormality is due to the disease or to the treatment with neuroleptics (NLP).
7. Because of the results obtained in these studies, we believe there is bilateral frontal hypofunctioning in this disease.

* Jefe de la División de Psiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, 14400 México, D. F.

8. The best radiologic studies on schizophrenia are those carried out in patients who had never received NLP. There are only a few, but they are very useful.

9. The discrepancies in the radiologic studies results in this disease are inherent to the scientific work in the biomedical area and specially in psychiatry. The technical differences and the slants, voluntary or not, offered in each study must be included with the important variations in the human specie. It is to be hoped that criteria for such researches be more uniform and may make clear the true influence of variables such as patients' age, time of evolution, duration of the pharmacological treatment, clinical type, etc.

10. Even though for the moment, it is not possible to use these radiologic methods to diagnose a particular case of schizophrenia, these methods represent a great progress in the research of the disease.

Resumen

Se revisó la bibliografía más reciente de los estudios radiológicos en la esquizofrenia; esto incluye a la Tomografía Computada (CT), a la imagen por Resonancia Magnética (IRM) y a la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), técnicas todas ellas de reciente desarrollo en la medicina. Se dan a conocer los datos objetivos sobre el tema para saber si estamos en estos momentos frente a un método diagnóstico, por primera vez en el caso de una psicosis "funcional" y si esto nos revela la existencia de un marcador biológico para la esquizofrenia.

Tras la revisión de más de cien artículos sobre el tema hemos arribado a las siguientes conclusiones:

1. Existe un gran número de investigaciones que permiten identificar la existencia de crecimiento ventricular (CV) en, al menos, una parte de los pacientes esquizofrénicos.
2. Es probable que dicho CV esté relacionado con la esquizofrenia tipo II o de síntomas negativos.
3. El método más confiable para la medición del sistema ventricular es la relación ventrículo-cerebral o VBR mediante el uso de un planímetro de brazo fijo.
4. La IRM ha confirmado la existencia del CV en estos pacientes, aportando, además, otras informaciones tales como disminución en el tamaño de los cerebros, disminución en el tamaño del cuerpo calloso, disminución del tamaño de los lóbulos temporales, especialmente del lado izquierdo.
5. La técnica de la PET constituye un recurso para el estudio dinámico de la fisiología cerebral a diferencia de los dos anteriores, que son estudios anatómicos estáticos.
6. Mediante el estudio de la PET se ha hecho el hallazgo de la hipofuncionalidad frontal y el aumento de los receptores D2 de la dopamina en el *globus pallidus* y el putamen en los pacientes esquizofrénicos. Estas anomalías no parecen depender de los tratamientos neurolepticos previos.

7. En el momento presente estas técnicas radiológicas no hacen el diagnóstico de esquizofrenia de un caso individual, pero representan las maniobras más avanzadas en el estudio de la etiología y la fisiopatogenia de la enfermedad.

Introducción

El interés por encontrar una prueba que demuestre la alteración orgánica de la esquizofrenia data de los tiempos clásicos de la psiquiatría (76). Con el advenimiento de las técnicas modernas de laboratorio y gabinete se ha llegado muy cerca de alcanzar tal objetivo. Dentro de estas técnicas destacan notablemente las referentes al uso de los rayos X en sus diversas modificaciones sufridas recientemente. La Tomografía Computada (TC), la Imagen de Resonancia Magnética (IRM) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET)* permiten conocer con mucho mayor detalle el estado estructural y funcional de órganos como el cerebro, para la investigación minuciosa de la patología humana. Las dos primeras constituyen investigaciones estáticas, por tanto nos dan una idea anatómica del órgano investigado; la última, junto con otras variables, es una técnica que investiga funciones metabólicas en seres vivos por lo que es un estudio dinámico (71). Como ha señalado Andreasen (6): "Esta técnica promete enseñarnos en gran detalle los mecanismos neuronales que subyacen en la enfermedad mental".

Tomografía computada

La TC es un método indoloro, poco o nada invasivo, si se prescinde del medio de contraste y con una calidad de imagen que nunca antes se había alcanzado. En 1927 se llevaron a cabo los primeros estudios radiográficos en esquizofrenia mediante la técnica de pneumoencefalografía por Jacobi y Winkler; Huber en 1957 y Huang en 1962 los repitieron, refiriendo crecimiento ventricular en pacientes con este diagnóstico. Los datos anotados en estos estudios han sido puestos en duda debido a deficiencias en la selección de los pacientes, a la falta de grupos control adecuados y a la imprecisión en las técnicas de medición del sistema ventricular (111).

Se reconoce que la primera investigación de TC de cráneo en pacientes esquizofrénicos fue realizada por Johnstone y col. (39) del Centro de Investigación Clínica de Harrow, en Middlesex, Inglaterra. Los autores estudiaron a 17 pacientes crónicos institucionalizados por muchos años comparados con 8 controles sanos. Los esquizofrénicos crónicos (EC) mostraron crecimiento ventricular cerebral, el cual resultó estadísticamente significativo, y daño cognoscitivo notable. A partir de esa fecha los trabajos sobre el tema se han sucedido de manera ininterrumpida. A continuación revi-

saremos los reportes más importantes de estas investigaciones.

Shelton y Weinberger (90) han hecho una recopilación de los trabajos realizados desde 1976 hasta 1985. Los autores estudiaron 39 trabajos tomográficos en esquizofrenia comprendidos entre esos años, lo que significó un total de 1439 pacientes y 1499 controles; de estos estudios efectuados excluyeron a tres que utilizaron mediciones demasiado específicas no debidamente estandarizadas, como el índice de la silla turca. Los 36 restantes (1067 pacientes, 1160 controles) utilizaron medidas planimétricas diversas. Veinticinco trabajos determinaron el Índice Ventriculo-Cerebral (VBR = *Ventricular Brain Ratio*) que constituye, sin duda, la medición más confiable para el descubrimiento de dilatación ventricular de dimensiones discretas. El VBR se obtiene utilizando un planímetro de brazo fijo que mide el área ventricular y el área cerebral parenquimatosa y se expresa con la sencilla fórmula siguiente:

$$VBR = AV/AC \times 100$$

en donde AV= área ventricular, es dividida entre AC= área cerebral y el resultado se multiplica por 100 para reportar en unidades enteras. Las cifras aceptadas como normales son: 4.4 ± 2.2 , de acuerdo a la mayoría de los autores (55, 112), aunque para fines de ciertas investigaciones, estas cifras han variado (51). En la revisión antes citada los autores desglosan aquellos hallazgos más notables de dichos trabajos.

En la revisión mencionada se estudiaron los datos de los veinticinco trabajos que registraron el VBR como índice de CV; en 23 de ellos se utilizaron criterios de diagnóstico para la esquizofrenia de reconocimiento internacional: los criterios de Feighner, los Criterios Diagnósticos para la Investigación (RDC, de acuerdo al nombre en inglés), y el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales o DSM-III. En 17 de estos trabajos, los autores encontraron CV significativo.

Después de la fecha en la que Shelton y Weinberger cerraron su revisión (1985, publicada en 1986) la investigación de la DV en la esquizofrenia ha continuado, aunque cabe señalar que los trabajos del periodo comprendido entre 1986 a 1990 han ido sufriendo cambios diversos de acuerdo a una serie de variables: respuesta a tratamientos, tipos clínicos, antecedente de trauma obstétrico, fallas intelectuales diversas, etc.

A continuación mostramos los resultados de dichos trabajos registrados en el *Index Medicus* (anotando el VBR, los criterios diagnósticos, significación estadística, etc.):

En la tabla 1 se encuentran consignados 17 trabajos de los cuales, en opinión de los autores, 11 tuvieron muestras con CV significativo. El trabajo de Luchins y col. (56) reporta resultados anormales para EC y negativos para los agudos y se contabilizó doble. Algunas de estas investigaciones tuvieron sesgos importantes, pero se incluyeron en esta tabla porque se pudo obtener el resultado del VBR tanto en los pacientes

* La tomografía ha dejado de ser axial exclusivamente pues ya ofrece imágenes con otros cortes; por tanto está en desuso la denominación "Tomografía Axial Computarizada" o TAC, aunque se usa coloquialmente. En el caso de la Tomografía por Emisión de Positrones, utilizaremos las siglas en inglés por su amplia difusión en nuestro medio.

TABLA 1
TC en esquizofrenia. VBR posteriores a 1985

<i>Autor (ref.)</i>	<i>DX</i>	<i>P</i>	<i>C</i>	<i>VBR-P</i>	<i>VBR-C</i>	<i>Signo</i>
Kling (48)*	DSM-III+ SADS	6	12	9.6 ± 3.3	4.7± 2.0	+
Dewan (23)	DSM-III	23	23	5.4±5.1	3.4±2.5	-
Obiols (68)	DSM-III	33	25	7.4±2.1	5.8±1.6	+
Albus (2)	ICD 295.6	27	0	NR	NR	-
Luchins (56)	DSM-III	11 ag 11 chron.	11	4.8±2.8 7.9±3.1	2.1±2.3	- +
Losonczy (55)	Feighner + DSM-III	28	21	6.1	4.4	+
Rossi (80)**	DSM-III	18	17	8.7±2.4	7.4±1.4	-
Farmer (7)**	ICD 295	35	0	5.8±3.1	NO	-
Vita (104)	DSM-III	17	0	5.5±4.5	NO	+
Rossi (81)***	?	36	24	?	?	+
Owen (72)**	RDC	61	0	TO 8.3±3.8 PN 6.6±2.6	NO	+
Karson (43)	DSM-III	16	21	9.8±1.9	5.0±2.4	+
Shelton (91)	DSM-III	71	30	5.4±3.0	3.8±2.6	+
Rossi (82)	DSM-III	27	19	8.3±1.8	7.2±1.4	+
McCarley (59)	DSM-III + Feighner + RDC	9	9	7.1	5.9	-
Johnstone (118)**	Feighner	101	71	NR	NR	+
Williamson (118)	DSM-III-R	20	20	6.4±2.7	6.6±2.3	-
Serban	DSM-III	31	31	7.6±0.9	7.3±1.2	-

TC = Tomografía Computada; VBR = *Ventricular Brain Ratio* o relación ventrículo-cerebral.

P = Pacientes; C = Controles; DSM-III = *Diagnostic and Statistical Mental Disorders (Third Edition)* o Manual Diagnóstico y Estadístico de los Transtornos Mentales (Tercera Edición); NR = No registrado; SANS = *Scale for Assessment of Negative Symptom* o Escala de Síntomas Negativos; SIGN = Crecimiento Ventricular Significativo en opinión de cada autor.

* También fueron estudiados seis pacientes con el diagnóstico de depresión; ambas patologías fueron estadísticamente diferentes a los controles sanos pero semejantes entre sí.

** Estudios interesados en otras variables; se pudo obtener el dato del VBR, razón por la cual se incluyen en esta tabla; sus características son descritas en el texto.

*** No fue posible revisar el trabajo original; el resumen no menciona los datos que faltan.

como en un grupo control. Así, por ejemplo, en el estudio de Rossi y col. (80) se investigó el CV en relación con la edad de comienzo de la enfermedad y el tiempo de evolución de la misma, en el de Farmer y col. (27) se hace la correlación con el tipo clínico y los antecedentes familiares psiquiátricos, en el de Owen y col. (72) con las complicaciones durante el nacimiento de los pacientes y en el de Johnstone y col. (40) también con la edad de inicio de la enfermedad y el deterioro cognoscitivo. Otras investigaciones de este periodo muestran sesgos aún mayores o información incompleta por lo que no se incluyeron en la tabla de síntesis.

A continuación mostraremos un resumen de lo que ha sido el estudio del CV mediante la determinación del VBR, de 1976 a 1989 (incluyendo un estudio de 1990):

Como puede apreciarse en la tabla 2, cuando se considera el total de estas investigaciones se constata que está aceptada la existencia de CV en la esquizofrenia en dos terceras partes de los estudios realizados hasta ahora. Un dato de esta naturaleza parece representar una inminente prueba diagnóstica de la enfermedad, pero hay que reconocer que nos encontramos aún en la etapa de estudio (4).

En el caso del tercer ventrículo (3V) Shelton y Weinberger (90) pasaron revista también a aquellas evidencias objetivas que apoyan la existencia de dilatación del 3V; los autores encontraron 12 trabajos referidos, en 10 de los cuales los resultados mostraron un crecimiento significativo y en dos no. Las cifras dadas por los diferentes autores son significativas únicamente al compararse con los grupos control porque existen aún controversias acerca de las dimensiones del 3V.

TABLA 2
TC en esquizofrenia. VBR. 1976-1990

<i>Criterios DX</i>	<i>P</i>	<i>C</i>
Feighner, DSM-III, RDC, ICD, SADS y SANS	1391	961
Total de estudios		43*
Con significación estadística		28
Sin significación estadística		16

TC = Tomografía Computada; VBR = Ventricular Brain Ratio o Relación ventrículo-cerebral; P = Pacientes; C = Controles; DSM-III = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Third Edition) o Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (Tercera Edición); ICD = International Classification of Diseases o Clasificación Internacional de las Enfermedades; SADS = Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia o guía para el estudio de los trastornos afectivos y la esquizofrenia.

* Luchins (56) reportó dos grupos de pacientes: agudos y crónicos.

Tanaka y col. (101) han fijado las dimensiones del 3V en 4.2 ± 1.3 mm para menores de 40 años y de 4.5 ± 1.3 mm para mayores de esa edad. De acuerdo a estas cifras, de los estudios referidos hasta 1985 solamente 4 de ellos (33%) mostraron un verdadero crecimiento mayor de 4.0 mm.

Utilizando la técnica de ultrasonido, Bankier (8) encontró que los pacientes EC mostraron un 3V más ensanchado que el de los sujetos sanos y que los esquizofrénicos en fase aguda que se estudiaron como controles, pero solamente el 14% de los problemas presentaban un 3V mayor a 8 mm. cifra que el autor considera como francamente patológica. Johnstone y col. (40) registraron que el 3V estaba aumentado en los EC ($p 0.019$) en relación a otros parámetros seguidos como fueron el tiempo de tratamiento con neurolepticos (NLP) y el deterioro de la memoria. Tanaka y col. (101) aseguran, como en las medidas mencionadas anteriormente, que el 3V se encontró aumentado de tamaño solamente si el esquizofrénico tenía más de 40 años de edad. De la misma manera, Messimy y col. (61) encontraron una alta coincidencia entre esquizofrenia, la edad del paciente al hacer su investigación y el 3V dilatado. Romani y col. (79) encontraron dilatación del 3V en 18 pacientes EC comparados con 20 sujetos no esquizofrénicos, aunque el interés de los autores fue la relación existente entre el CV y el retraso de las latencias y la disminución de las amplitudes en los potenciales provocados visuales.

Como en el caso del VBR existen otros estudios variados en donde la dilatación del 3V fue correlacionada con otra variable sin llegar a comparar a los esquizofrénicos con los controles sanos. Así, por ejemplo, Nyman y col. (67) encontraron una correlación negativa entre el tamaño del 3V y las pruebas neuropsicológicas que determinaron daño cognoscitivo o disfunción del hemisferio izquierdo en los esquizofrénicos.

Existen otros reportes que intentan mostrar las alteraciones tomográficas en la esquizofrenia; por ejemplo se habla de "atrofia cerebral" o "aumento del tamaño de los surcos" (75, 96, 98, 108), de "atrofia cortical" (10.4%) entre la población psiquiátrica general (60), de

"pérdida de la organización cerebral" (63), de "pérdida de la densidad del cuerpo caloso" (49), de "asimetría entre ambos hemisferios cerebrales" (57) y de una muy dudosa "patología cerebelosa" (54). Estas opiniones están basadas en observaciones aisladas que requieren de confirmación.

Cuando se juzgan los datos resumidos anteriormente, la crítica del lector se orienta, invariablemente, a la cuestión de la metodología y a la selección de las muestras de los pacientes estudiados; el número de variables contempladas propositiva o accidentalmente propician sesgos a los resultados que deberán ser tomados en cuenta; revisaremos algunos de ellos; incluiremos en esta sección algunos trabajos en los que se han hecho distintas mediciones, no solamente la del VBR, por considerar necesario ampliar lo más posible nuestra revisión.

1. *Diagnóstico.* En la actualidad el tema del diagnóstico en psiquiatría ha adquirido una importancia incuestionable en la especialidad, llevándose a cabo un sinnúmero de investigaciones al respecto (86, 28). En los estudios recopilados que se citan en los cuadros 1 y 2 se consideraron varios de ellos: los de Feighner (46), los del RDC (95), los del DSM-III (3), los del SADS (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*) y los de la Clasificación Internacional de Enfermedades, de la Organización Mundial de la Salud o CIE (87). Por tanto, puede aceptarse un gran cuidado en la manera de diagnosticar a los pacientes por parte de los investigadores. Para mayor seguridad, se trató habitualmente de pacientes crónicos; sólo en los trabajos de Rossi y col. (81), de Owen y col. (72), de McCauley y col. (59) y de Williamson y col. (117) no se aclara el tiempo de evolución de la enfermedad, lo que no descarta que se trate también de enfermos crónicos.

2. *Edad de comienzo y tiempo de evolución de la enfermedad.* Acabamos de mencionar que la mayoría de los pacientes eran crónicos; algunos estudios utilizaron otras técnicas de medición y las correlacionaron con la edad del paciente. Así, en el estudio de Tanaka y col. (101) el CV fue determinado con medidas planimétricas, no mediante el VBR, y se encontró en los pacientes que tenían más de 40 años de edad; lo mismo sucedió con la investigación de Messimy y col. (61): en ella encontraron CV significativo en esquizofrénicos de mayor edad y mayor tiempo de evolución, aunque los autores reconocen que el hecho de no haber investigado a un grupo control hace que sus hallazgos se pongan en duda; al igual que en la investigación anterior se utilizaron mediciones lineales y no fue incluida en la síntesis de Shelton y Weinberger ya referida (90). Woods y col. (122) empleando también medidas lineales (índice bicaudado) intuyen, sin mayores elementos, que "conforme se vuelve más crónica la enfermedad, las diferencias en los tamaños de los ventrículos y el diámetro bicaudado van siendo mayores en comparación a lo normal, por lo que dichas dimensiones dependen de la duración de la enfermedad". En cambio para Obiols y col. (69) el elemento de la edad de los pacientes en el momento del estudio no modificó sus

resultados. Asimismo, en el estudio de Rossi y col. (80) además de que el VBR no fue mayor que entre los controles, la edad tampoco ofreció una variable de importancia. Para Johnstone y col. (40) el comienzo más temprano de la enfermedad se correlacionó con un peor rendimiento académico y el VBR aumentado de tamaño con un mayor tiempo de evolución de la patología.

Además de la escasa correlación con la edad y el tiempo de evolución, la DV de los pacientes esquizofrénicos parece ser estable, a juzgar por los estudios tomográficos repetidos en momentos distintos del padecimiento; Vita y col. (104), repitiendo la TAC dos y cinco años después de la primera, encontró que el VBR se mantenía en cifras similares; Nasrallah y col. (64) llevaron a cabo un estudio similar dejando pasar tres años entre el primero y el segundo estudios sin observar cambios, e Illowsky y col. (38) dejaron pasar en promedio 8 años con resultados similares.

3. *Deterioro intelectual.* Desde el primer estudio tomográfico llevado a cabo en esquizofrénicos por Johnstone y col. (39) se señaló en estos pacientes la asociación entre la DV y el deterioro intelectual. En el estudio mencionado de Bankier (8) existió un 3V de mayores dimensiones en EC con deterioro intelectual comparados con controles sanos; esto se definió por fallas en las pruebas de la Batería Neuropsicológica de Halstead-Reitan (BNRH); sin embargo, los autores mencionan que el dato no alcanzó a obtener valor estadístico. Utilizando la misma batería de pruebas y la de WAIS, Boucher y col. (10) refirieron que las fallas en la BNRH se asoció a CV con valor estadístico en relación a un subgrupo de pacientes crónicos jóvenes. A través de algunos años varios autores han encontrado resultados similares y han establecido una conexión evidente entre cierto subgrupo de pacientes esquizofrénicos, CV reconocido en la TC de cráneo y alteración en las pruebas neuropsicológicas (44, 57, 67, 73).

4. *Relación con los tipos clínicos.* Siempre se ha tenido en cuenta que no todos los pacientes esquizofrénicos presentan idénticos síntomas, sino que comparten unos básicos y muestran otros que los diferencian entre sí, lo que ha creado el concepto de "tipos clínicos de la esquizofrenia". Estas diferencias se han puesto también a prueba con el uso de las técnicas radiológicas. Nasrallah y col. (65) dividieron a sus pacientes en estudio en dos grupos: paranoides y no paranoides-hebefrénicos. Aunque encontraron que en ambos grupos había CV en comparación con el grupo control, no pudieron demostrar diferencias entre las dos formas clínicas de la enfermedad. Frangos y col. (29) encontraron diferencias en un sentido poco usual: los pacientes paranoides presentaron CV (con medición del VBR) mayor que la observada en los de esquizofrenia indiferenciada.

Desde los años ochenta, conforme se ha ido modificando el concepto de los tipos clínicos, se han realizado diversos estudios de TC con estas nuevas ideas. Andreasen y col. (5) investigaron a 16 esquizofrénicos con CV (más de una desviación estándar de los controles) y los compararon con 16 esquizofrénicos de

ventrículos normales; los primeros mostraron un puntaje más alto en la escala de síntomas negativos (SANS) que los de ventrículos pequeños. Los autores consideraron que la duración más larga de la enfermedad, la edad de comienzo más temprano y la calificación más alta en la escala de SANS (alogia, aplanamiento afectivo, abolición y anhedonia) están íntimamente relacionados con el CV en los pacientes esquizofrénicos. Serban y col. (89), en cambio, no encuentran tal diferencia y Keilp y col. (44), aunque la niegan, reconocen la relación entre CV y un déficit intelectual general.

Goetz y col. (33) describieron las contradicciones que había hasta entonces en la relación entre los tipos clínicos y el CV; por eso hacen referencia a 3 estudios suficientemente controlados en que se encontró un VBR mayor en los pacientes con síntomas negativos. En años más recientes McCarley y col. (59) estudiaron la correlación del CV con los tipos clínicos; no confirmaron la hipótesis original (CV en EC con síntomas negativos); en cambio, se encontró el surco silviano izquierdo aumentado en los EC con síntomas positivos; este hallazgo no ha sido confirmado. Lo mismo puede decirse del trabajo de Serban y col. (89) ya citado, quienes niegan la relación entre CV y esquizofrenia en general y más particularmente en relación a los síntomas negativos.

Garnica y col. (31) llevaron a cabo un trabajo con mediciones lineales (Índice de Evans, I.E. y 3V), notando que los pacientes esquizofrénicos mostraban ambas medidas de mayor tamaño que los controles sanos. Cuando se hizo la separación por tipos clínicos, positivo y negativo, los pacientes con síntomas negativos mostraron ambos valores por arriba de los positivos, de los mixtos y de los controles sanos, pero solamente el I.E. mostró significación estadística ($p < 0.05$).

5. *Otras variables.* Otros autores han intentado identificar diversas variables que pudieran tener que ver con el CV en los pacientes esquizofrénicos. Así se ha encontrado CV en pacientes esquizofrénicos y en sus parientes cercanos (19), en aquellos que presentan una pobre respuesta al tratamiento médico (92), en los pacientes que mostraban simultáneamente la combinación de predisposición genética y trauma obstétrico (13), como sucedió con el grupo que integra el "Proyecto de alto riesgo para la esquizofrenia", de Copenhague, y en los pacientes con riesgo ligado a la estación del año de acuerdo a su fecha de nacimiento (17). Además, existen algunos estudios bioquímicos que aseguran haber encontrado defectos en el metabolismo de la dopamina en los pacientes con atrofia cerebral medida por la TC (103). En el trabajo de Vovin y col. (109) se sospechó que los pacientes EC de su serie mostraban CV atribuible a que su cerebro era más susceptible a sufrir daño orgánico.

Resonancia magnética nuclear

Una de las ventajas que se han señalado en la IRM sobre la TC es la calidad de las imágenes obtenidas con la primera, además de haber ofrecido prioritaria-

mente la posibilidad de mostrar cortes en los planos sagital y coronal.

A través de las finas imágenes obtenidas mediante la IRM se han logrado documentar los siguientes hallazgos en la esquizofrenia:

1. Aumento del tamaño de los ventrículos laterales, tal como lo venía mostrando la TC. El VBR está aumentado en comparación con los controles sanos (37, 83, 84, 85, 97).

2. En los mismos estudios se encontró un cuerpo calloso anormalmente pequeño. Hay que mencionar que este hallazgo ha sido realizado también cuando se investigó el Flujo Sanguíneo Cerebral regional (rCBF); el dato fue estadísticamente significativo para la esquizofrenia de síntomas negativos o tipo II (74).

3. En casos anecdóticos se ha descubierto agenesia del cuerpo calloso (53) y CV más acentuado del lado izquierdo (70).

4. Datos de atrofia cerebral y cerebro más pequeño que en los normales (22).

5. Aumento de tamaño del 3V (45).

6. Anormalidades en la estructura del lóbulo temporal (volumen de ambos lóbulos temporales un 20% menor a los controles) (20, 99), con preferencia sobre el lóbulo temporal izquierdo (41), aunque DeLisi y col. (21) reportaron aumento del metabolismo de la desoxiglucosa- F^{18} sobre dicho lóbulo a través de la PET.

7. Modificación de la imagen del cuerpo estriado en T1 tras la administración aguda de haloperidol en animales de experimentación (30), así como en pacientes con disquinesia tardía tras la administración prolongada de NLP (9).

8. Vermis cerebeloso anormalmente pequeño (102).

Tomografía por emisión de positrones

A diferencia de la TC y la IRM (métodos estáticos que visualizan estructuras) hay varias técnicas radiológicas dinámicas propicias para el entendimiento de las funciones bioquímicas cerebrales. Tal es el caso de los métodos de Flujo Sanguíneo Cerebral regional (rCBF), la Tomografía por Emisión de un solo Fotón (SPECT) (66, 93) y la Tomografía por Emisión de Positrones o PET. Esta última ha tenido la mayor difusión en la clínica. Como han dicho Cohen y col. (15) la PET es la única herramienta para la evaluación *in vivo* de los cambios metabólicos identificables en zonas pequeñas del cerebro, sucedidos durante los procesos psicológicos normales y patológicos. Una de las demostraciones más espectaculares de la forma en la que trabaja el método ha sido sometiendo a seres humanos a ciertos experimentos con el lenguaje verbal: cuando un individuo normal escucha una lista de palabras que debe identificar por sus semejanzas rítmicas se lleva a cabo un aumento metabólico en el área específica del lenguaje; gracias a esto se han podido identificar funciones metabólicas cerebrales por regiones (6, 77).

El primer hallazgo de consideración hecho en los pacientes esquizofrénicos utilizando esta técnica se llevó a cabo a comienzos de la década de 1980 y consistió en "una anomalía del gradiente anteroposte-

rior del metabolismo de la glucosa", lo cual revelaba anomalías funcionales en los lóbulos frontales (62). Aunque estos estudios fueron difíciles de reproducir al principio y se llegó a dudar de su validez, con las siguientes mejoras técnicas pudo confirmarse dicha alteración funcional (11, 12, 16, 52, 105, 117, 119). Como se han obtenido resultados opuestos (14), aún se discute el significado de estos hallazgos. No se puede afirmar que se cuente con los resultados contundentes de algunas otras patologías, como en la enfermedad de Alzheimer (alteración funcional frontal desde el comienzo) (18), en la enfermedad de Huntington (disminución metabólica en el núcleo caudado y el putamen) o en el evento vascular cerebral (deficiencias metabólicas antes de los hallazgos tomográficos) (1). La neurología ha encontrado múltiples aplicaciones a este método, entre ellas descubrir la clara asociación que existe entre la patología frontal y la de los ganglios basales (42, 50). Por lo demás, como ha sucedido con la TC, la alteración frontal de los esquizofrénicos se ha asociado con los síntomas negativos (106), con el tratamiento NLP prolongado (100) e, inclusive, con una manera de clasificar la esquizofrenia: en hipofrontal o tipo A, hipoparietal o tipo B y sin alteración metabólica o tipo C (47). Seguramente el dato de mayor interés con la técnica de PET en la esquizofrenia es el referente a los receptores dopaminérgicos del cerebro de estos enfermos. Farde y col. (24) estudiaron a pacientes esquizofrénicos con diversos tratamientos neurolépticos mediante el uso de racloprida marcada con C^{11} ; con ello pudieron demostrar el alto grado de saturación que el NLP ejerció sobre los receptores D2 del putamen en los pacientes; Volkow y col. (107) estudiaron cuatro pacientes que no habían recibido NLP y llevaron a cabo el estudio antes y después de la administración aguda de haloperidol; los pacientes mostraron aumento del metabolismo de la glucosa tras la administración del NLP, no así los controles sanos; este resultado sugiere la idea de que el aumento en el metabolismo es debido directamente al fármaco. En un estudio similar, Gjedde y col. (32) observaron que el tratamiento de una sola dosis de haloperidol administrada 4 horas antes de obtener las imágenes radiológicas en un grupo de ancianos sanos produjo el menor número de receptores dopaminérgicos D2, mientras que los pacientes esquizofrénicos tratados y no tratados previamente con NLP presentaban el mayor número de dichos receptores en el núcleo caudado, en comparación con los controles sanos. Varios autores más han podido establecer la estrecha relación entre la administración del NLP y la saturación de estos mismos receptores por el medicamento (25, 26, 94). Más importante aún es el estudio de los receptores D2 de la dopamina en pacientes que nunca han recibido tratamiento. Wong y col. (121) hicieron el estudio de PET en controles sanos y en dos grupos de pacientes esquizofrénicos, uno que nunca había recibido NLP y el otro con tratamientos previos con este tipo de medicamentos; los autores mostraron que el número de los receptores D2 de la dopamina se encontraba aumentado en ambos grupos de pacien-

tes, lo cual puede ser atribuido al proceso patológico en sí y no al tratamiento. El hallazgo de Wong se vería apoyado con los estudios que muestran igual alteración sin tratamiento NLP (35) y con dicho tratamiento (36) en los mismos pacientes. Los datos mencionados han permitido afirmar a Seeman y col. (88) que las alucinaciones y las ideas delirantes de los pacientes esquizofrénicos se controlan al mismo tiempo que se observa, a través de la PET, el bloqueo de los receptores D2 de la dopamina, mientras que los receptores D1 no muestran ninguna participación; esto sea dicho a pesar de que Wolkin y col. (120) han encontrado que la falta de respuesta al tratamiento NLP es independiente de la afinidad que los receptores muestran por el medicamento.

Por otro lado, Martinot y col. (58) no encontraron diferencias en la densidad de estos receptores en pacientes nunca tratados con NLP. Andreasen y col. (7) han propuesto que la discrepancia de los resultados con el uso de la PET en la esquizofrenia está directamente relacionada con las técnicas utilizadas y los grupos de pacientes seleccionados; ésta parece ser la regla general para muchos estudios en esquizofrenia. El tema comienza a plantearse apenas. Para profundizar en la discusión, se recomienda la revisión amplia y reciente de Waddington (110).

Guenther y col. (34) utilizaron variantes de la técnica de PET, como es el estudio de flujo sanguíneo cerebral mediante la inhalación de Xe^{133} y se ocuparon de investigar los dos tipos clínicos de la esquizofrenia, así como pacientes con depresión endógena. Estos autores demostraron disfunción cerebral izquierda en los EC tipo I (paranoides, positivos) durante la actividad motora en pacientes diestros, lo que los lleva a concluir que el problema de la esquizofrenia consiste en una pérdida del acoplamiento funcional entre ambos hemisferios.

Para terminar diremos que el defecto principal de estos estudios es que las alteraciones que demuestran no pueden circunscribirse a una sola patología. Post y

col. (78) encuentran los defectos metabólicos ya mencionados en el Trastorno Afectivo Bipolar, y Wiesel y col. (115), recogiendo reportes de la literatura internacional, los adscriben también al Trastorno Obsesivo-Compulsivo y a los ataques de pánico lactato-sensibles. El futuro de estas maniobras en la clínica humana dependerá de la habilidad del médico para la correcta selección de sus pacientes. Algunos autores (113, 116) sugieren que se debe ser muy cuidadoso con las condiciones ambientales en las que se llevan a efecto los estudios: habitaciones silenciadas con escasa luz, con el mínimo de estímulos y la recomendación hecha a los pacientes de mantener los ojos cerrados.

Conclusiones

Existen datos suficientes en la bibliografía internacional para sospechar que la esquizofrenia puede cursar con daño cerebral en alguna de sus formas clínicas; esto se sugiere en dos tercios de los estudios tomográficos hechos en estos pacientes y recibe un nuevo apoyo con las imágenes de la resonancia magnética. Por algunos estudios mencionados en esta revisión podría considerarse la posibilidad de que dicha lesión una vez que sucede se mantiene estable (TC practicada en dos etapas de la vida del paciente siendo los resultados similares en ambos momentos) y que afectaría principalmente a los enfermos con esquizofrenia de síntomas negativos o tipo II. Weinberger (114) ha propuesto que en los pacientes esquizofrénicos sucedería una lesión física inicial, perinatal, prefrontal, seguida de una alteración funcional muy posterior en el tiempo, que estaría afectando la neurotransmisión dopaminérgica. Esta hipótesis o cualquier otra que quiera proponerse para explicar la fisiopatología de la esquizofrenia tendrá que ser compatible con los hallazgos metabólicos encontrados con la técnica de la PET, a los cuales ya nos hemos referido.

REFERENCIAS

1. ALAVI A, DANN R, CHAWLUK J, ALAVI J, JUSCHNER M, REIVICH M: Positron emission tomography imaging of regional cerebral glucose metabolism. *Semin Nucl Med*, 16:2-34, 1986.
2. ALBUS M, NABER D, ACKENHEIL M, BURKE H, MULLER-SPAHN F, MUNCH U: Psychopathologic changes in chronic schizophrenic patients following withdrawal of neuroleptics: relation to therapeutic neuroendocrine and computer tomography variables. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 54:15-20, 1986.
3. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. DSM-III. Tercera edición APA, p x, Washington 1980.
4. ANDREASEN NC: Evaluation of brain imaging techniques in mental illness. *Annu Rev Med*, 39:335-345, 1988.
5. ANDREASEN NC, OLSEN SA, DENNERT JW, SMITH MR: Ventricular enlargement in schizophrenia: relationship to positive and negative symptoms. *Am J Psychiatry*, 139:297-345, 1982.
6. ANDREASEN NC: Brain imaging: applications in psychiatry. *Science*, 239:1381-1388, 1988.
7. ANDREASEN NC, CARSON R, DIKSIC M, EVANS A, FARDE L, GJEDDE A, HAKIN A, LAL S, NAIR N, SEDVALL G, TUNE L, WONG D: Workshop on schizophrenia, PET, and dopamine D2 receptors in the human neostriatum. *Schizophr Bull*, 14:471-484, 1988.
8. BANKIER RG: Third ventricle size and dementia in schizophrenia. *Brit J Psychiatry*, 147:241-245, 1985.
9. BESSON JA, CORRIGAN FM, CHERRYMAN GR, SMITH FW: Nuclear magnetic resonance brain imaging in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 150:161-163, 1987.
10. BOUCHER ML, DEWAN MJ, DONNELLY MP, PANDURANGI AK, BARTELL K, DIAMOND T, MAJOR LF: Relative utility of three indices of neuropsychological impairment in young, chronic schizophrenic population. *J Nerv Ment Dis*, 174:44-46, 1987.
11. BUSCHBAUM MS, HAIR RJ: Functional and anatomical brain imaging: impact on schizophrenia research. *Schizophr Bull*, 13:115-132, 1987.
12. BUSCHBAUM MS, WU JC, DELISI LE, HOLCOMB HH, HAZLETT E, COOPER LANGSTON K, KESSLER R: Positron emission tomography studies of basal ganglia and

- somatosensory cortex neuroleptic drug effect: differences between normal control and schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 22:479-494, 1987.
13. CANNON TD, MEDNICK SA, PARNAS J: Genetic and perinatal determinants of structural brain deficit in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 46:883-889, 1989.
14. CLEGHORN JM, GARNETT ES, NAHMIAS C, FIRNAU G, BROWN GM, KAPLAN R, SZECHECHTMAN H, SZECHECHTMAN B: Increased frontal and reduced parietal glucose metabolism in acute untreated schizophrenia. *Psychiatry Res*, 28:119-133, 1989.
15. COHEN RM, SEMPLE WE, GROSS M: Positron emission tomography. *Psychiatr Clin North Am*, 9:63-79, 1986.
16. COHEN RM, SEMPLE WE, GROSS M, NORDAHL TE, DeLISI LE, HOLCOMB HH, KING AC, MORIHISA JM, PICKARD D: Dysfunction in a prefrontal substrate of sustained attention in schizophrenia. *Life Sci*, 40:2031-2039, 1987.
17. DEGREEF G, MUKHERJEE S, BILDER R, SCHNUR D: Season of birth and CT scan findings in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 24:461-464, 1988.
18. DE LEON MJ, GEORGE AE, FERRIS SH, CHRISTMAN D, GENTES CI, MILLER JD, FOWLER J, REISBERG B, WOLF AP: CT PET and NMR brain imaging in aging and Alzheimer's disease. In Gottfries CG (ed), *Aspects on Etiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment*. Editions de l'Université de Bruxelles, pp 199-202, Bruxelles 1985.
19. DeLISI LE, GOLDIN LR, HAMOVIT LR: A family study of the association of increased ventricular size with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 43:148-153, 1986.
20. DeLISI LE, DAUPHINAIS ID, GERSHON ES: Perinatal complications and reduced size of brain limbic structures in familial schizophrenia. *Schizophr Bull*, 14:185-191, 1988.
21. DeLISI LE, BUCHSBAUM MS, HOLCOMB HH, LANGSTON KC, KING AC, KESSLER R, PICKARD D, CARPENTER WT Jr, MORIHISA JM, MARGOLIN R, WEINBERGER DR: Increased temporal lobe glucose use in chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 25:835-851, 1981.
22. DeMEYER MK, GILMOR RL, HENDRIE HC, DeMEYER WE, AUGUSTYN GT, JACKSON RK: Magnetic resonance brain images in schizophrenic and normal subjects: influence of diagnosis and education. *Schizophr Bull*, 14:21-37, 1988.
23. DEWAN MJ, PANDURANGI AK, LEE SH, RAMACHANDRAN T, LEVY B, BOUCHER M, YOZAEITZ A, MAJOR L: A comprehensive study of chronic schizophrenic patients. I. Quantitative computed tomography: cerebral density, ventricle and sulcal measures. *Acta Psychiatr Scand*, 73:152-160, 1986.
24. FARDE L, HALL H, EHRIN E, SEDVALL G: Quantitative analysis of D2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET. *Science*, 231:258-261, 1986.
25. FARDE L, WIESEL FA, JANSSON P, UPPFELDT G, WAHLEN A, SEDVALL G: An open label trial of raclopride in acute schizophrenia. Confirmation of D2-dopamine receptor occupancy by PET. *Psychopharmacology*, 94:1-7, 1988.
26. FARDE L, WIESEL FA, HALLDIN C, SEDVALL G: Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry*, 45:71-76, 1988.
27. FARMER A, JACKSON R, MCGUFFIN P, STOREY P: Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia: consistencies and contradictions. *Br J Psychiatry*, 150:324-330, 1987.
28. FLEISS JL, SPITZER RL, COHEN J, ENDICOTT J: Three computer diagnosis methods compared. *Arch Gen Psychiatry*, 27:643-649, 1972.
29. FRANGOS E, ATHANASSENAS G: Differences in lateral brain ventricular size among various types of chronic schizophrenics. Evidence based on CT study. *Acta Psychiatr Scand*, 66:459-463, 1982.
30. FUJIMOTO T, NAKANO T, FUJI M, OKADA A, HARADA K, YOKOYAMA Y, UCHIDA T, TSUJI T, IGATA A, ASAKURA T: Changes in proton T1 in dog brains due to the administration of haloperidol. *Magn Reson Imaging*, 5:469-474, 1987.
31. GARNICA R, BECERRA V, ZENTENO MA: La tomografía axial computarizada de cráneo en la esquizofrenia. En Rodríguez J, Escobar A (eds.), *Homenaje al Dr. y Prof. Manuel Velasco Suárez en el 50 Aniversario Profesional*. Editorial Progreso, S. A. pp 708-716, México 1989.
32. GJEDDE A, WONG DF: Positron tomographic quantification of neuroreceptors in human brain in vivo with special reference to the D2 dopamine receptors in caudate nucleus. *Neurosurg Rev*, 10:9-18, 1987.
33. GOETZ KL, KAMMEN DP: Computerized axial tomography scans and schizophrenia. A review of the literature. *J Nerv Ment Dis*, 174:31-41, 1986.
34. GUENTHER W, MOSER E, MUELLER-SPAHN F, VON OEFEL K, BUELL U, HIPPIUS H: Pathological cerebral blood flow during motor function in schizophrenic and endogenous depressed patients. *Biol Psychiatry*, 21:889-899, 1986.
35. GUR RE, RESNICK SM, ALAVI A, GUR RC, CAROFF S, DANN R, SILVER FL, SAYKIN AJ, CHAWLUK JB, KUSHNER M, REIVICH M: Regional brain function in schizophrenia. I. A positron emission tomography study. *Arch Gen Psychiatry*, 44:119-125, 1987.
36. GUR RE, RESNICK SM, GUR RC, ALAVI A, CAROFF S, KUSHER M, REIVICH M: Regional brain function in schizophrenia. II. Repeated evaluation with positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry*, 44:126-129, 1987.
37. HAUSER P, DAUPHINS ID, BERRETTINI W, DeLISI LE, GELERNTER J, POST RM: Corpus callosum dimensions measured by magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 26:659-668, 1989.
38. ILLOWSKY BP, JULIANO DM, BIGELOW LB, EINBERGER DR: Stability of CT scan findings in schizophrenia: results of an 8 year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51:209-213, 1988.
39. JOHNSTONE EC, CROW TJ, FRITH CD, HUSBAND J, KREEL L: Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, ii:924-926, 1976.
40. JOHNSTONE EC, OWENS DG, BYDDER GM, COLTER N, CROW TJ, FRITH CD: The spectrum of structural brain changes in schizophrenia: age of onset as a predictor of cognitive and clinical impairments and their cerebral correlates. *Psychol Med*, 19:91-103, 1989.
41. JOHNSTONE EC, OWENS DG, CROW TJ, FRITH CD, ALEXANDROPOLIS K, BYDDER G, COLTER N: Temporal lobe structure as determined by nuclear magnetic resonance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 52:736-741, 1989.
42. JOLLES PR, CHAPMAN PR, ALAVI A: PET, CT and MRI in the evaluation of neuropsychiatric disorders: current applications. *J Nucl Med*, 30:1589-1606, 1989.
43. KARSON CN, COPPOLA R, DANIEL DG: Alpha frequency in schizophrenia: An association with enlarged cerebral ventricles. *Am J Psychiatry*, 145:861-864, 1988.
44. KEILP JG, SWEENEY JA, JACOBSEN P, SOLOMON C, ST. LOUIS L, DECK M, FRANCES A, MAN JJ: Cognitive impairment in schizophrenia: Specific relations to ventricular size and negative symptomatology. *Biol Psychiatry*, 24:47-55, 1988.
45. KELSE JR Jr, CADET JL, PICKARD D, WEINBERGER DR: Quantitative neuroanatomy in schizophrenia. A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 45:533-541, 1988.
46. KENDELL RE: Schizophrenia: clinical features. En Michael R, Cavernar JO, Brodie HKH, Cooper AM, Guze SB, Judd LL, Klerman GL, Solnit AJ (eds.), *Psychiatry*. Lippincott Co., Vol 1, pp 1-20, 1989.
47. KISHIMOTO H, KUWAHARA H, OHNO S, TAKAZU O, HAMA Y, SATO C, ISHII T, NOMURA Y, FUJITA H, MIYAUCHI T y cols: Three subtypes of chronic schizophre-

- nia identified using ¹¹C-glucose positron emission tomography. *Psychiatry Res*, 21:285-92, 1987.
48. KLING AS, METTER EJ, RIEGE WH, KUHL DE: Comparison of PET measurement of local brain metabolism and CAT measurement of brain atrophy in chronic schizophrenia and depression. *Am J Psychiatry*, 143:175-180, 1986.
49. KONO E, HIRANO M: Density values of the corpus callosum in schizophrenic brains. *Acta Psychiatr Scand*, 73:33-38, 1986.
50. LAPLANE D, LEVASSEUR M, PILLON M, DUBOIS B, BAULAC M, MAZOYER B, TRAN DINH S, SETTE G, DANZE F, BARON JC: Obsessive-compulsive and other behavioral changes with bilateral basal ganglia lesions. A neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron tomography study. *Brain*, 112:699-725, 1989.
51. LEVY AB, KURTZ N, KLING AS: Association between cerebral ventricular enlargement and suicide attempts in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 141:438-439, 1984.
52. LEVY AB, BRODIE JD, RUSSELL AG, VOLKOW ND, LASKA E, WOLF AP: The metabolic centroid method for PET brain image analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*, 9:388-397, 1989.
53. LEWIS SW, REVELEY MA, DAVID AS, RON MA: Agenesis of the corpus callosum and schizophrenia: a case report. *Psychol Med*, 18:341-347, 1988.
54. LOHR JB, JESTE DV: Cerebellar pathology in schizophrenia? A neurometric study. *Biol Psychiatry*, 21:865-875, 1986.
55. LOSONCZY MF, SONG IS, MOHS RC, SMALL NA, DAVIDSON M, JOHNS CA, DAVIS KL: Correlates of lateral ventricular size in chronic schizophrenia. I: Behavioral and treatment response measures. *Am J Psychiatry*, 143:976-981, 1986.
56. LUCHINS DJ, MELTZER HY: A comparison of CT findings in acute and chronic ward schizophrenics. *Psychiatric Res*, 17:7-14, 1986.
57. LUCHINS DJ, WEINBERGER DR, WYATT RJ: Schizophrenia and cerebral asymmetry detected by computed tomography. *Am J Psychiatry*, 136:753-757, 1982.
58. MARTINOT JL, PERON-MAGNAN P, HURET JD, MAZOYER B, BARON JC, BOULENGER JP, LOC HC, MAZIERE B, CAILLARD V, LOO H y cols: Striatal D2 dopaminergic receptors assessed with positron emission tomography and (76Br)bromospirone in untreated schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 147:44-50, 1990.
59. MCCARLEY RW, FAUX SF, SHENTON M, LeMAY M, CANE M, BALLINGER R, DUFFY FH: CT abnormalities in schizophrenia: A preliminary study of their correlations with p300/p200 electrophysiological features and positive and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 46:698-708, 1989.
60. McCLELLAN RL, EISENBERG RL, GIYANANI VL: Routine CT screening of psychiatry inpatients. *Radiology*, 169:99-100, 1988.
61. MESSIMY R, LOPEZ-IBOR JJ, LOPEZ-IBOR L, LOO H, METZGER J, DENIKER P: Tomodensimometrie (CT scanner) au cours de la schizophrénie. Confrontation de ses résultats avec d'autres investigations. *L'Encephale*, X:69-77, 1984.
62. MORIHISA JM: Electrophysiological evidence implicating frontal lobe dysfunction in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*, 22:885-889, 1986.
63. MUNDT C: Current status of brain morphologic and related functional diagnosis in schizophrenic patients. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 54:84-91.
64. NASRALLAH HA, OLSON SC, McCALLEY-WHITTERS M, CHAPMAN S, JACOBY CG: Cerebral ventricular enlargement in schizophrenia. A preliminary follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*, 43:157-159, 1986.
65. NASRALLAH HA, JACOBY CJ, McCALLEY-WHITTERS M, KUPERMAN S: Cerebral ventricular enlargement in subtypes of chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 39:774-777, 1982.
66. NOTARDONATO H, GONZALEZ-AVILEZ A, VAN HER-TUM RL, O'CONNELL RA, YUDD AP: The potential value of serial cerebral SPECT scanning in the evaluation of psychiatric illness. *Clin Nucl Med*, 14:319-322, 1989.
67. NYMAN H, NYBACK H, WIESEL FA, OXISTIERN G, SCHALLING D: Neuropsychological test performance, brain morphological measures and CSF monoamine metabolites in schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*, 74:292-301, 1986.
68. OBIOLS-LLANDRICH JE, RUSCALLED A J, MASFERRER M: Ventricular enlargement in young chronic schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand*, 73:42-4, 1986.
69. OBIOLS JE, MARCOS T, SALAMERO M: Ventricular enlargement and neuropsychological testing in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 76:199-202, 1987.
70. O'CALLAGHAN E, LARKIN C, REDMOND O, STACK J, ENNIS JT, UINGTON JL: Early-onset schizophrenia after teenage head injury. A case report with magnetic resonance imaging. *Br J Psychiatry*, 153:394-396, 1988.
71. ORRISON WW: *Introduction to Neuroimaging*. Little Brown and Company, p 65, Boston.
72. QWEN MJ, LEWIS S, MURRAY RM: Obstetric complications and schizophrenia: a computed tomographic study. *Psychol Med*, 18:331-339, 1978.
73. PANDURANGI AK, DEWAN MJ, BOUCHER M, LEVY B, RAMACHANDRAN T, BARTEL K, BICK PA, PHELPS BH, MAJOR L: A comprehensive study of chronic schizophrenic patients. II: Biological, neuropsychological, and clinical correlates of CT abnormality. *Acta Psychiatr Scand*, 73:161-171, 1986.
74. PETSCH R, GUNTHER W, MOSSER E, HELLER H: Comparative studies of cerebral blood flow measurements and measurements of the size of the corpus callosum in patients with schizophrenia. *Digitale Bilddiagn*, 8:173-179, 1988.
75. PFEFFERBAUM A, ZIPURSKY RB, LIM KO, ZATZ LIM, STHAL SM, JERNIGAN TL: Computed tomographic evidence for generalized sulcal and ventricular enlargement in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 45:633-640, 1988.
76. PICHOT P: *Un Siglo de Psiquiatría*. Editions Roger Dacosta, p 34, Paris, 1983.
77. Positron emission tomography - a new approach to brain chemistry. Council of scientific affairs: report of the positron emission tomography panel. *JAMA*, 260:2704-2710, 1988.
78. POST RM, DeLISI LE, HOLCOMB HH, UHDE TW, COHEN R, BUCHSBAUM MS: Glucose utilization in the temporal cortex of affectively ill patients: positron emission tomography. *Biol Psychiatry*, 22:545-553, 1987.
79. ROMANI A, ZERBI F, MARIOTTI G, CALLIECO R, COSI V: Computed tomography and pattern reversal visual evoked potentials in chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*, 73:566-573, 1986.
80. ROSSI A, STRATTA P, CASSACHIA M, D'ALBENZIO L, SCHIAZZA G, DE DONATIS M: Age and duration of illness as predictors of ventricular brain ratio (VBR) size in chronic schizophrenic patients. A stepwise regression analysis study. *Acta Psychiatr Scand*, 76:256-260, 1987.
81. ROSSI A, STRATTA P, DE CATALDO S, DI MICHELE V, ORFANELLI G, SERIO A, PETRUZZI C, CASACCHIA M: Cortical and subcortical computed tomographic study in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 22:99-105, 1988.
82. ROSSI A, STRATTA P, D'ALBENZIO L, DI MICHELE V, SERIO A, GIORDANO L, PETRUZZI C, CASACCHIA M: Quantitative computed tomographic study in schizophrenia: Cerebral density and ventricle measures. *Psychol Med*, 19:337-342, 1989.
83. ROSSI A, STRATTA P, GALLUCCI M, AMICARELLI I, PASSARIELLO R, CASACCHIA M: Standardized magnetic resonance image intensity study in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 25:223-231, 1988.
84. ROSSI A, SRATTA P, GALLUCCI M, PASSARIELLO R, CASACCHIA M: Brain morphology in schizophrenia by magnetic resonance image (MRI). *Acta Psychiatr Scand*, 77:741-745, 1988.

85. ROSSI A, STRATTA O, GALLUCCI M, PASSARIELLO R, CASACCHIA M: Quantification of corpus callosum and ventricles in schizophrenia with nuclear magnetic resonance imaging: a pilot study. *Am J Psychiatry*, 146:99-101, 1989.
86. SARTORIUS N, JABLENSKY A, STROMGREN E, SHAPIRO R: Validity of diagnostic concepts across cultures: A preliminary report from the international pilot study of schizophrenia. En Wyne LC, Cromwell R, Matthysse S (eds.). *The Nature of Schizophrenia. New Approaches of Research and Treatment*. John Wiley and Son, pp 657-669, Nueva York 1978.
87. Secretaría de Salud: *Clasificación Internacional de las Enfermedades*. Subsecretaría de Servicios de Salud, Dirección Epidemiología, CEMECE p 196, 1986.
88. SEEMAN MV, SEEMAN P: Psychosis and positron tomography. *Can J Psychiatry*, 33:299-306, 1988.
89. SERBAN G, GEORGE A, SIEGEL S, DeLEON M, GAFFNEY M: Computed tomography scans and negative symptoms in schizophrenia: chronic schizophrenics with negative symptoms and nonenlarged lateral ventricles. *Acta Psychiatr Scand*, 81:441-447, 1990.
90. SHELTON RC, WEINBERGER DR: X-ray computerized tomography studies in schizophrenia: a review and synthesis. En: Nasrallah HA, Weinberger DR (eds.). *The Neurology of Schizophrenia*. Elsevier pp 207-250, Amsterdam 1986.
91. SHELTON RC, KARSON CN, DORAN AR, PICKAR D, BIGELOW LB, WEINBERGER DR: Cerebral structural pathology in schizophrenia: evidence for selective prefrontal cortical defect. *Am J Psychiatry*, 145:154-163, 1988.
92. SILVERMAN JM, MOHS RC, DAVIDSON M, LOSONCZY MF, KEEFE BA, BREITNER JCS, SOROKIN JE, DAVIS KL: Familial schizophrenia and treatment response. *Am J Psychiatry*, 144:1271-1276, 1987.
93. SIMON TR, DEVIOUS MD Sr, PAULMAN RG, GREGORY R, HOMAN RW, JUDD C, TRIEBEL JG, MATHIESEN S, RAESE JD, BONTE FJ: Regional cerebral function and blood flow: complementary single photon emission computed tomography to the brain using xenon-133 and (123)iodoamphetamine. *Int J Rad Appl Instrum (B)*, 16:295-300, 1989.
94. SMITH M, WOLF AP, BRODIE JD, ARNETT CD, BAROUCHE F, SHIUE C-Y, FOWLER JS, RUSSELL JA, MAC GREGOR RR, WOLKIN A, ANGRIST B, RETROSEN J, PESELOW E: Serial (18F)N-methylspiroperidol PET studies to measure changes in antipsychotic drug D2 receptor occupancy in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 23:653-663, 1988.
95. SPITZER RL, ENDICOTT J, ROBBINS E: Research Diagnostic Criteria: Rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry*, 35:773-782, 1978.
96. STHAL SM, JERNIGAN T, PFEFFERBAUN A, ZATZ L: Brain computerized tomography in subtypes of severe chronic schizophrenia. *Psychol Med*, 18:73-77, 1988.
97. STRATTA P, ROSSI A, GALLUCCI M, AMICARELLI I, PASSARIELLO R, CASACCHIA M: Hemispheric asymmetries and schizophrenia: a preliminary magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 25:275-284, 1989.
98. STRAUBE ER, WAGNER W, FOERSTER K, HEIMANN H: Findings significant with respect to short- and medium-term outcome in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 13:185-197, 1989.
99. SUDDATH RL, CASANOVA MF, GOLDBERG TE, DANIEL DG, KELSOE JR Jr, WEINBERGER DR: Temporal lobe pathology in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry*, 146:464-472, 1989.
100. SZECHTMAN H, NAHMIS C, GARNETT ES, FIRNAU G, BROWN GM, KAPLAN RD, CLEGHORN JM: Effect of neuroleptics on altered cerebral glucose metabolism in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 45:523-532, 1988.
101. TANAKA Y, HAZAMA H, KAWAHARA R, KOBAYASHI K: Computerized tomography of the brain in schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*, 63:191-197, 1981.
102. UEMATSU M, KAIA H: Midsagittal cortical pathomorphology of schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res*, 30:11-20, 1989.
103. VAN KAMMEN DP, VAN KAMMEN WB, MANN LS, SEP-PALA T, LINNOILA M: Dopamine metabolism in the cerebrospinal fluid of drug-free schizophrenic patients with and without cortical atrophy. *Arch Gen Psychiatry*, 43:978-983, 1986.
104. VITA A, SACCHETTI E, VALVASSORI G, CAZZULLO CL: Brain morphology in schizophrenia: a 2- to 5-year CT scan follow-up study. *Acta Psychiatr Scand*, 78:618-621, 1988.
105. VOLKOW ND, BRODIE JD, WOLF AP, GOMEZ-MONT F, CANCRO R, VAN GELDER P, RUSSELL JA, OVERALL J: Brain organization in schizophrenia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 6:441-446, 1986.
106. VOLKOW ND, WOLF AP, VAN GELDER P, BRODIE JD, OVERALL JE, CANCRO R, GOMEZ-MONT F: Phenomenological correlates of metabolic activity in 18 patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 144:151-158, 1987.
107. VOLKOW ND, BRODIE JD, WOLF AP, ANGRIST B, RUSSELL J, CANCRO R: Brain metabolism in patients with schizophrenia before and after acute neuroleptic administration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 49:1199-1202, 1986.
108. VON KRAKAUER HUBNER C, GATTAZ WF: Cerebral computed tomography and schizophrenia: a critical review of the literature. *Arg Neuropsychiatr*, 46:320-329, 1988.
109. VOVIN Rla, MOROZOV VI, FAKTUROVICH Ala, PI'L BN, ZA'VIALOV IM: Study of the morphological characteristics of the brain in patients with schizophrenia by the method of computerized tomography. *Zh Nevropatol Psikhiatr*, 89:52-5, 1989.
110. WADDINGTON JL: Sight and insight: Brain dopamine receptor occupancy by neuroleptics visualized in living schizophrenics patients by positron emission tomography. *Br J Psychiatry*, 154:433-436, 1989.
111. WEINBERGER DR, FULLER-TORREY E, NEOPHYTIDES AN, WYATT RJ: Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 36:735-739, 1979.
112. WEINBERGER DR, BIGELOW LB, KLEINMAN JE, KLEIN ST, ROSENBLATT JE, WYATT RJ: Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. An association with poor response to treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 37:11-13, 1980.
113. WEINBERGER DR, BERMAN KF: Speculation on meaning of cerebral metabolic hypofrontality in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 14:157-168, 1988.
114. WEINBERGER DR: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44:660-669, 1987.
115. WIESEL FA: Positron emission tomography in psychiatry. *Psychiatr Dev*, 7:19-47, 1989.
116. WIESEL FA, WIK G, SJOGREN I, BLOMGVIST G, GREITZ T, STONE-ELANDER S: Regional brain glucose metabolism in drug free schizophrenic patients and clinical correlates. *Acta Psychiatr Scand*, 76:628-641, 1987.
117. WILHELM KR, SCHROEDER J, HENNINGSEN H, SAUER H, GEORGI P: Preliminary results of 99mTc-HMPAO-SPECT studies in endogenous psychoses. *Nuklearmedizin*, 28:88-91, 1989.
118. WILLIAMSON PC, KUTCHER SP, COOPER PW, SNOW WG, SZALIA JP, KAYE H, MORRISON SL, WILLINSKY RA, MAMELAK M: Psychological, topographic EEG, and CT scan correlates of frontal lobe function in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 29:137-149.
119. WOLKIN A, ANGRIST B, WOLF A, BRODIE JD, WOLKIN B, JAEGER J, CANCRO R: Low frontal glucose utilization in chronic schizophrenia: A replication study. *Am J Psychiatry*, 145:251-253.

120. WOLKIN A, BAROUCHE F, WOLF AP, ROTROSEN J, FOWLER JS, SHIUE CY, COOPER TB, BRODIE JD: Dopamine blockade and clinical response: evidence for two biological subgroups in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 146:905-908, 1989.
121. WONG DF, WAGNER HN Jr, TUNE LE, DANNALS RF, PEARLSON GD, LINKS JM, TAMMINGA CA, BROUSSOLE EP, RAVERT HT, WILSON AA, TOUNG JKT, MALAT J, WILLIAMS JA, OTUAMA LA, SNYDER SH, KUCHAR MJ, GJEDDE A: Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenia. *Science*, 234:1558-1563, 1986.
122. WOODS BT, WOLF J: A reconsideration of the relation of ventricular enlargement to duration of illness in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 140:1564-1570, 1983.