

ACTUALIZACION POR TEMAS

Mapeo cerebral y esquizofrenia.

Una revisión crítica de la bibliografía

Jaime Romano-Micha*
Gerhard Heinze*
Ma. Teresa Hernández*

Summary

This is a revision of the bibliography related to the neurophysiological aspects of schizophrenia observed by means of the recent methods of exploration of the brain electrical activity, such as brain mapping and long latency, or the so called cognitive evoked potentials.

The neurophysiological findings are correlated with data from other methods of exploration of the Central Nervous System, such as those that deal with the macroscopical and microscopical structure of the brain and with its chemistry and metabolism.

The different hypothesis suggested for understanding the factors related to the genesis of schizophrenia, such as the genetic, the neurodevelopmental, the neuropharmacological and the histochemical, are discussed.

Resumen

En este artículo se lleva a cabo una revisión crítica de la bibliografía relacionada principalmente con los aspectos neurofisiológicos de la esquizofrenia, observados mediante la utilización de técnicas recientes, como el mapeo cerebral y las respuestas provocadas de latencia larga o cognoscitivas.

Estos hallazgos se correlacionan con los datos proporcionados por otras técnicas de exploración del sistema nervioso, como aquellas que estudian la estructura cerebral, tanto macroscópica como microscópica, y las que estudian la química cerebral.

Se hizo una revisión de las hipótesis que se han establecido para tratar de identificar los factores biológicos relacionados con la génesis de la esquizofrenia, como son las hipótesis genéticas, las del neurodesarrollo, las anatómicas, las neurofarmacológicas, las histoquímicas, etcétera.

Introducción

Se han utilizado diversos métodos y técnicas para estudiar la esquizofrenia, entre las que se encuentran aquellas que analizan la estructura cerebral, como la tomografía de cráneo (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RNM). Aunque estas son excelentes he-

rramientas para estudiar la anatomía cerebral, revelan poco sobre su función. También se han utilizado técnicas como la tomografía por emisión de positrones (TEP) y la tomografía computarizada por emisión de un solo fotón (SPECT), que tienen la desventaja de ser invasivas y requerir que la alteración haya durado largo tiempo para que el análisis sea significativo (Mueller, Dierks, Fritze y Maurer, 1989; Suzuki y cols 1993).

Dichas limitaciones, especialmente problemáticas cuando se trabaja con pacientes psicóticos, nos han obligado a utilizar el electroencefalograma (EEG), que tiene la ventaja de ser una técnica no invasiva y proporcionar un análisis rápido y preciso del funcionamiento cerebral. Sobre todo en los últimos años, gracias a los adelantos de la computación, esta técnica permite, incluso, observar en pantalla la distribución topográfica de los estados funcionales del cerebro mediante el mapeo cerebral (Romano-Micha J. 1994; Morstryn y cols., 1983 citados en Mueller y cols., 1989; Maurer y Dierks, 1987, 1988 citados en Mueller y cols., 1989).

Específicamente, en el estudio del aspecto neurofisiológico de la esquizofrenia, se han hecho intentos por identificar los factores etiológicos que afectan la función cerebral al iniciarse los síntomas psicóticos o inmediatamente antes. En este sentido, el mapeo cerebral electroencefalográfico permite hacer el análisis espectral y topográfico de estos pacientes (Nagase, Okubo, Matsuura y Kojima, 1992; Kahn, Weiner, Coppola, Kudler y Schultz, 1993). También se han investigado las diferencias entre el mapeo cerebral electroencefalográfico de pacientes esquizofrénicos y no esquizofrénicos (Koukkou, Lehmann, Wackermann, Dvorak y Hengger, 1993), de pacientes con esquizofrenia positiva y negativa (Geréz y Tello, 1995) así como de pacientes esquizofrénicos que han recibido diversos tratamientos farmacológicos, y entre pacientes esquizofrénicos tratados y no tratados (Nagase, Okubo, Matsuura, Kojima y Toru, 1992).

Por otro lado, se ha podido complementar el estudio de la actividad electroencefalográfica en reposo (ojos abiertos y cerrados) mediante el estudio de las res-

* División de Servicios Clínicos, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco No. 101, San Lorenzo Huipulco, 14370 México D.F.

puestas provocadas por estimulación sensorial (potenciales provocados) visuales, auditivos, somatosensoriales y P300, así como de la actividad electroencefalográfica durante una tarea mental o una tarea motora (Nagase y cols., 1992).

Así mismo se comparó el mapeo cerebral electroencefalográfico de pacientes esquizofrénicos y depresivos (Dierks, 1992) en virtud de las posibles semejanzas y diferencias que hay en el modelo neurofarmacológico, lo cual explicaría la relación entre ambos padecimientos a nivel neuroquímico.

Este trabajo tiene por objeto hacer una revisión general de la aplicación de la técnica del mapeo cerebral electroencefalográfico y de los potenciales evocados al estudio de la esquizofrenia, así como comunicar algunos de los resultados obtenidos recientemente, y los avances de dichos estudios.

El término "mapeo cerebral" se utiliza en este artículo en forma genérica, y se refiere a la diversidad de técnicas neurofisiológicas cuantitativas o digitales, como la electroencefalografía cuantitativa y los potenciales evocados, aunque en sentido estricto, el mapeo cerebral se limita a una representación topográfica del análisis computado neurofisiológico.

La investigación en esquizofrenia (generalidades)

A lo largo de la historia de la investigación sobre la esquizofrenia se ha intentado identificar los factores etiológicos que puedan influir o alterar la función cerebral durante o inmediatamente antes de que se inicien los síntomas psicóticos.

Las investigaciones actuales estudian el desarrollo de la esquizofrenia utilizando técnicas, como el mapeo cerebral, para analizar la topografía y la dinámica del cerebro que puedan estar relacionadas con la esquizofrenia desde la perspectiva del neurodesarrollo.

La búsqueda de la identificación de los factores biológicos que podrían contribuir al desarrollo de la esquizofrenia, es uno de los mayores retos de la investigación en psiquiatría. Se han propuesto diversas hipótesis al respecto, algunas de las cuales mencionaremos a continuación.

1. Las hipótesis genéticas

La idea de que la dotación genética podría ser importante para el desarrollo de la esquizofrenia, sobre todo a partir de ciertos datos epidemiológicos, impulsó la proliferación de estudios que comparaban la incidencia de dicho padecimiento entre los gemelos monocigóticos y los dicigóticos, encontrándose que la presencia de la esquizofrenia fue más frecuente en los primeros (Kandel, 1991).

También se ha comparado la presencia de la esquizofrenia entre los niños adoptados cuyos padres biológicos presentaban o no dicha alteración. Rosenthal (citado en Kandel, 1991) encontró que la proporción de esquizofrenia fue más alta en los niños adoptados cuyos padres biológicos la presentaban.

La genética molecular (análisis del DNA).- Algunos autores han reportado que hay una probable relación

entre la esquizofrenia y dos polimorfismos en el brazo largo del cromosoma 5 (Sherrington y cols., sin fecha, citados en Kandel, 1991; Bassett y cols., sin fecha, citados en Kandel, 1991). Algunos pacientes presentan trisomía parcial de dicho cromosoma, cuyo brazo largo se encontraba insertado en el brazo largo del cromosoma 1. El hecho de que este hallazgo no se encuentre en una gran proporción de pacientes, sugiere que probablemente haya alteraciones combinadas en diversos genes, a manera de predisposición al padecimiento. Esta predisposición influiría en forma determinante en la interacción del individuo con los factores ambientales, facilitando la manifestación de la enfermedad (Kandel, 1991). Pero es necesario profundizar más en el estudio de este aspecto.

2. Las hipótesis del neurodesarrollo

Sugiere que los acontecimientos ambientales o genéticamente programados *in útero* alteran el establecimiento de aspectos fundamentales de la estructura cerebral y de su funcionamiento, de tal manera que dichas alteraciones cerebrales tempranas podrían dar lugar a los síntomas diagnósticos típicos de la esquizofrenia hasta dos o tres décadas más tarde; es decir, hasta que ciertos procesos y sistemas asociados a dichas funciones hayan alcanzado cierta madurez funcional.

Hay numerosos estudios que demuestran la importancia que tienen los acontecimientos tempranos, como la mayor incidencia de complicaciones obstétricas durante el embarazo o el nacimiento (Lewis, 1989; O'Callahan y cols., 1990; McNeil, 1991 citados en Waddington, 1993). Muchos de estos hallazgos han renovado el interés en la relación existente entre las alteraciones del neurodesarrollo y la esquizofrenia (Murray y Lewis, 1987; Weinberger, 1987 citados en Waddington, 1993).

3. Los cambios estructurales o anatómicos cerebrales en los esquizofrénicos

Las alteraciones macroscópicas.- Estas han sido detectadas por medio de la tomografía computarizada (TAC), y con mayor precisión mediante la resonancia nuclear magnética (RNM). Los resultados más frecuentes han sido el alargamiento de los ventrículos laterales o del tercer ventrículo, y el ensanchamiento de los surcos (Gur y cols., 1991; Jerigan, 1991; Waddington, 1991; Callaghan y cols., 1992 citados en Waddington, 1993), lo cual es índice de atrofia cortical. Estos cambios parecen ser más evidentes en los varones esquizofrénicos (Waddington, 1993).

El alargamiento ventricular no es una característica exclusiva de la esquizofrenia; también está presente en la demencia tipo Alzheimer y en otros padecimientos. Por otra parte, las técnicas de imagen cerebral han tenido mucha importancia en el estudio de la esquizofrenia, aportando claras evidencias de que muchos de estos pacientes presentan atrofia cerebral, particularmente en las zonas prefrontales, y alargamiento ventricular (Andreasen y cols., 1982).

Los cambios citoarquitectónicos.- Estos se han detectado en los estudios neuropatológicos (necropsias). En estos pacientes se presenta una ligera reducción del peso cerebral, del volumen cerebral y los hemisferios cerebrales. La cisura de Silvio se encuentra reducida particularmente en algunos de los varones que tienen esta alteración (Falkai y cols., 1992 citados en Waddington, 1993).

También se han reportado anomalías del lóbulo temporal, principalmente alteraciones en la citoarquitectura del hipocampo (Scheibel y Conrad, 1993 citados en Waddington, 1993), así como en la corteza entorrinal (Arnold y cols., 1991 citados en Waddington, 1993; Barta PE, y cols. 1990; Bogerts B, Lieberman, Ashtari, y cols. 1993).

4. Las hipótesis neurofarmacológicas

Los síntomas psicóticos de la esquizofrenia (fase activa o síntomas positivos) generalmente ceden con los neurolepticos. La estructura química de éstos bloquea los receptores dopaminérgicos, característica que ha llevado a los investigadores a proponer que el exceso de transmisión de dopamina podría formar parte importante de la patogénesis de la esquizofrenia. Esta hipótesis ha sido apoyada por dos descubrimientos:

1. Las drogas que incrementan el nivel de dopamina (L-dihidrofenilalanina, L-DOPA, cocaína y anfetaminas), producen síntomas psicóticos parecidos a los de la esquizofrenia paranoide.
2. La autopsia de los cerebros de los pacientes esquizofrénicos parecen tener mayor cantidad de receptores D2 en el núcleo caudado, en el núcleo accumbens (estriado ventral) y en el tubérculo olfatorio. Este incremento parece ser especialmente significativo en los pacientes con síntomas positivos. Este hallazgo ha sido corroborado por medio de la tomografía por emisión de positrones (TEP) en los pacientes esquizofrénicos que nunca habían recibido tratamiento farmacológico (Waddington, 1993). No debemos excluir que esta característica puede estar relacionada con alteraciones de otras zonas cerebrales mediadas por las vías dopaminérgicas. Es necesario explorar más a fondo dichas vías (Kandel, 1991).

Los síntomas esquizofrénicos se han asociado con distintos componentes que forman parte del sistema dopaminérgico. Weinberger (1987) sugirió la existencia de dos alteraciones principales en la transmisión dopaminérgica de estos pacientes:

1. Un incremento en la actividad del componente mesolímbico del sistema dopaminérgico (probablemente mediado a través de receptores D2, D3 y D4) que guardaría relación con los síntomas positivos de la esquizofrenia y responde al efecto de los neurolepticos.
2. Un decremento en la actividad del área prefrontal que guardaría relación con los síntomas negativos y no responde tan efectivamente a los neurolepticos.

Weinberger (1987) puso especial atención en el desequilibrio que hay entre la transmisión dopaminérgica cortical y subcortical en el origen de la esquizofrenia. Propuso que la actividad de la vía mesocortical a la corteza prefrontal, normalmente inhibe los componentes límbicos, y que el principal defecto en la esquizofrenia podría ser un decremento en la activación prefrontal por la vía mesocortical que, a su vez, ocasiona una desinhibición o sobreactivación de la vía mesolímbica.

El electroencefalograma habitual y la esquizofrenia

Aunque se ha incursionado en el estudio de la esquizofrenia aplicando el EEG habitual, a primera vista no se puede diferenciar el trazo de dichos pacientes con el de un grupo control (Elbert, Lutzenberger, Rockstroh, Berg y Cohen, 1992). Estos resultados no han desalentado el continuo esfuerzo que se sigue haciendo para descubrir y especificar los sustratos electrocorticales de las posibles alteraciones cognitivas, emocionales y conductuales de estos pacientes, a partir de los registros electroencefalográficos espontáneos y de los potenciales provocados.

En general, los hallazgos se inclinan por la presencia de patrones anormales en dichos pacientes. Los resultados más reportados son los siguientes:

1. Menor actividad alfa e incremento de ondas lentas.
2. Cambios en la frecuencia central: la banda alfa disminuye y la beta aumenta. La disminución es en la amplitud, pero se presenta mayor variabilidad en la frecuencia (Jtil, 1977; Shagass, 1976; Shagass y cols., 1982, 1984; Zahn, 1986 citados en Elbert y cols., 1992).
3. Al comparar la actividad hemisférica, y específicamente el equilibrio entre los hemisferios de la actividad central y de diversas bandas electroencefalográficas, se encontró que los pacientes esquizofrénicos diferían del grupo control (Flor-Henry, 1988; Koukkou y Manske, 1986; Koukkou y cols., 1991; Michelogiannis y cols., 1991 citados en Elbert y cols., 1992).
4. Además de sugerir que hay una disfunción frontal izquierda, también se ha sugerido que hay una disfunción temporal izquierda además de una desorganización cortical difusa (Faux y cols., 1988; Merrin y cols., 1989; Morrison Stewart y cols., 1991 citados en Waddington, 1993).

El desarrollo del análisis computacional de los registros electroencefalográficos ha permitido estudiar las posibles diferencias funcionales o dinámicas de la actividad eléctrica cortical entre los pacientes esquizofrénicos y los grupos control, y entre los pacientes esquizofrénicos con síntomas positivos y negativos, tanto en el registro electroencefalográfico espontáneo (John, 1973 citado en Elbert y cols., 1992) como en los potenciales provocados (Maurer y Dierks, 1987; Geréz y Tello, 1995).

El mapeo cerebral electroencefalográfico y la esquizofrenia

1. El mapeo cerebral electroencefalográfico en reposo (ojos abiertos y/o cerrados)

Algunos investigadores consideran que el registro electroencefalográfico en reposo (ojos abiertos y cerrados) es de suma utilidad para el estudio de los pacientes esquizofrénicos, básicamente por que se asume que diferentes regiones cerebrales están gobernadas por los mismos procesos dinámicos cuando no están activadas por tareas específicas y, sobre todo, porque muestran los patrones de funcionamiento individual a manera de línea base (Lutzenberger, Rockstroh, Berg y Cohen, 1992; Fenton Gw, y cols., 1980).

Las técnicas computarizadas para el análisis del mapeo cerebral electroencefalográfico han aumentado la sensibilidad cuantitativa para estudiar la función cerebral del paciente esquizofrénico (Kahn, Weiner, Coppola, Kudler y Schultz, 1993) (Giannitrapani D, Kayton L 1974) (Itil TM 1977) (Morihsa JM, Duffy FH, Wyatt RJ, 1983). Son muchos y muy variados los hallazgos obtenidos en los pacientes esquizofrénicos por medio de estas técnicas; a continuación mencionaremos algunos de ellos: Se ha informado que hay un incremento de la actividad delta y theta (Giannitrapani y Kayton, 1974; Itil, 1977; Morhisa y cols., 1983; Morstyn y cols., 1983; Guenther y Breitling, 1985; Makudan, 1986; Jin y cols., 1990 citados en Kahn y cols., 1993), especialmente en las áreas frontales. Estos hallazgos han sido interpretados como la existencia de una hipofrontalidad en los estudios del flujo sanguíneo y de la actividad metabólica cerebral (Cleghorn, Franco, Szechtman, Kaplan, Szechtman, Brown, Nahmias y Garnett, 1992; Kahn y cols., 1993; Waddington, 1993; Cleghorn, Franco, Szechtman, Kaplan, Szechtman, Brown, Nahmias y Garnett, 1992) (Andreasen NC, Rezai K, Allinger R, y cols., 1992). Dicha hipofrontalidad ha sido interpretada, a su vez, como posible indicadora de disfunción del lóbulo frontal (Kahn y cols., 1993; Waddington, 1993; Elbert, Lutzenberger, Rockstroh, Berg y Cohen, 1992). Este no ha sido un hallazgo general, por lo que se ha sugerido que la aparente diferencia entre los pacientes esquizofrénicos y los controles más bien tiene relación con el aumento de artefactos oculares en estos pacientes (Karson CN y cols., 1990).

También se han reportado anomalías en la banda de frecuencia alfa (8 a 13 Hz) (Merrin y Floyd, 1992). Por una parte se han reportado reducciones en la amplitud absoluta de la actividad alfa, o en su proporción relativa, en relación con la actividad general. Se ha encontrado que el decremento de la frecuencia media de la actividad alfa esta asociado a un incremento, quizás proporcional, de actividad beta, especialmente en las regiones postcentrales y en el hemisferio izquierdo (Giannitrapani y Kayton, 1974; Itil, 1977; Karson y cols., 1988; Myauchi y cols., 1990 citados en Kahn y cols., 1993). La reducción de la actividad alfa en el electroencefalograma se considera como reflejo de la activación cortical (Gevins y cols., 1979; Ehrlich-

man y Weiner, 1980; Pfustscheller, 1989 citados en Nagase y cols., 1992).

Como la actividad alfa se reduce tanto en condiciones de alerta cortical como de activación (Ray y Cole, 1985) estos hallazgos han sido interpretados como un estado de hiperalerta sostenida (Shagass y cols., 1992). Se ha propuesto que estos hallazgos pudieran estar relacionados con las dificultades en la modulación de la atención y de la reacción de alerta observadas clínicamente en estos pacientes (Kahn y cols., 1993).

Otros estudios han reportado la actividad alfa en reposo como normal o incrementada (Lifshitz y Grandijan, 1974; Salomon y Post, 1965; Volaudka y cols., 1966 citados en Merrin y Floyd, 1992), especialmente en las regiones anteriores (Kahn y cols., 1993). Las causas de este incremento del alfa anterior requiere de investigación adicional. Otros investigadores (Schellenberg y Schwarz, 1993) han reportado la reducción de actividad alfa en las regiones occipitales.

Tanto los estudios neuropsicológicos como los estudios de neuroimagen han encontrado, entre otras cosas, alteraciones en la activación frontal de los pacientes esquizofrénicos (Weinberger, 1987 citado en Kahn y cols., 1993; Szymanski y cols., 1991; Waddington, 1993).

En los grupos control, la activación cortical se asocia a la supresión de la actividad alfa, como respuesta a la estimulación interna y externa (Markand, 1990 citado en Kahn, 1993). En los pacientes esquizofrénicos cabría esperar que las alteraciones intrínsecas de la activación frontal estuvieran asociadas a la supresión reducida de alfa en esta región (Kahn y cols., 1993). Esta alteración en la activación podría ser resultado de una disfunción intrínseca de las vías tálamo-corticales anteriores, con disminución de la capacidad de respuesta para modular las entradas de información, o con el decremento de la facultad de modulación de dichas proyecciones por los centros diencefálicos o por aquellos localizados en el tallo cerebral (Buchsbaum, 1990; Csermanky y cols., 1991; Weinberger, 1987 citados en Kahn, 1993).

El resultado de las alteraciones antes mencionadas afectaría el filtrado de las entradas de información (aferecias) hacia las áreas frontales, que estarían sobrecargadas, incapacitando al paciente para enfocar y seleccionar los estímulos más relevantes (Kahn y cols., 1993).

La tendencia actual es complementar ciertos hallazgos estructurales en la esquizofrenia con datos sobre la dinámica o función cerebral de esta alteración. Para lograrlo se pretende ir más allá de los datos meramente estadísticos, creando nuevos parámetros para analizar la dinámica de dicha patología (Elbert, Lutzenberger, Rockstroh, Berg y Cohen, 1992).

Así, se han creado y analizado parámetros como la movilidad, la complejidad (Hjorth, 1986 citado en Elbert y cols., 1992) la complejidad dimensional (Elbert y cols., 1992) y la coherencia (Shaw, 1981 citado en Nagase y cols., 1992).

A grandes rasgos, la movilidad se refiere a la media de las crestas del trazo electroencefalográfico y corresponde a la frecuencia media del espectro de acti-

vidad electroencefalográfica. La complejidad es una medida de frecuencia o promedio de *sharpness*, o agudeza del trazo, y a mayor desviación de una onda senoidal pura, mayor complejidad.

La complejidad dimensional se calcula como una correlación dimensional (Grassberger y Procaccia, 1983 citados en Koukkou, Lehmann, Wackermann, Dvorak y Henggeler, 1993). La correlación dimensional electroencefalográfica ha sido estudiada en diversos estados cerebrales normales y patológicos, inducidos y espontáneos (Babloyantz y Destexhe, 1986; Babloyantz y cols., 1985; Dvorak, 1991; Dvorak y cols., 1986; Ehlers y cols., 1991; Mayer-Kress y Layne, 1987; Pritchard y cols., 1991; Pritchard y Duke, 1992; Rapp y cols., 1989; Roschke y Aidenhoff, 1991; Roschke y Basar, 1989 citados en Koukkou y cols., 1993).

En suma, los estados de vigilia disminuida y algunas condiciones patológicas (crisis epilépticas, coma y demencia) están asociadas con una baja complejidad dimensional, mientras que los estados de atención normales tienden a incrementarla (Koukkou y cols., 1993). Este investigador analizó dicho parámetro en un grupo de esquizofrénicos sin tratamiento farmacológico, en un grupo de neuróticos y en un grupo control. Los pacientes esquizofrénicos presentaron valores de complejidad dimensional EEG más altos que los otros dos grupos, especialmente en las regiones parieto-temporales.

Aunque el significado funcional de este parámetro aún es limitado, sin atrevernos a derivar conclusiones, resulta interesante el hecho de que este resultado coincida con el concepto de "estado electroencefalográfico funcional dissociado", basado en el modelo de Koukkou (Koukkou y Lehmann, 1983; Koukkou y cols., 1991; Lehmann y Koukkou, 1990 citados en Koukkou y cols., 1993). La percepción simultánea del mundo real y de un mundo irreal podrían estar relacionadas con el incremento de la complejidad dimensional obtenido en los esquizofrénicos y este, a su vez, con un estado de "pérdida de organización" manifestada, por ejemplo, en la dificultad para filtrar estímulos relevantes, en la pérdida de la capacidad para realizar asociaciones de pensamiento coherente y en la disminución para juzgar la realidad (Koukkou y cols., 1993).

Al analizar este mismo parámetro en un grupo control y en pacientes esquizofrénicos medicados, Elbert y cols. (1992) obtuvieron valores altos de complejidad dimensional en estos últimos, tanto en las zonas frontales como en las centrales. Concluyeron que los procesos cerebrales en las áreas frontales de estos pacientes podrían estar alterados.

Por último, la coherencia es una medida de correlación lineal en el dominio de las frecuencias entre dos señales. Se interpreta como el grado de similitud o emparejamiento entre dos señales (Shaw, 1981 citado en Nagase y cols., 1992). Nagase y cols. (1992) analizaron la coherencia interhemisférica en esquizofrénicos sin tratamiento farmacológico, y encontraron en estos pacientes valores altos entre O1 y O2 (delta y beta) y entre T5 y T6 (delta). La actividad cortical parece estar menos lateralizada en los pacientes esquizofrénicos que en el grupo control. Se sugiere que

la coherencia es un parámetro sensible para estudiar la posible lateralización de las alteraciones en la esquizofrenia.

2. Potenciales provocados, P300, tarea psicomotriz y tarea mental

Algunos autores consideran que el análisis del mapeo cerebral electroencefalográfico en reposo se debe complementar con el estudio de potenciales evocados, P300, tareas psicomotoras o mentales, sobre todo si se pretenden estudiar las diferencias funcionales y focales entre los pacientes esquizofrénicos y los grupos control (Nagase y cols., 1992).

Generalmente, el estudio del electroencefalograma en reposo se complementa con el registro de potenciales provocados y diversas tareas complejas. A continuación se dan los resultados obtenidos con mayor frecuencia.

Potenciales evocados y P300

En la esquizofrenia se han estudiado los potenciales provocados auditivos endógenos (latencias desde 100 ms o mayores, Olbrich, 1987 citado en Maurer, Dierks, Strik y Frolich, 1990 y Ford, y cols., 1992), poniendo énfasis en aquellos relacionados con los procesos de discriminación o cognoscitivos (Duncan CC y cols., 1987), (Faux McCarley, y cols., 1993) (Ford JM, y cols., 1992):

CNV	Variación de contingencia negativa.
N400	Relacionado con el contenido semántico inesperado del estímulo.
Complejo P300	relacionado con el procesamiento cognoscitivo durante una tarea de discriminación.

Los potenciales provocados auditivos endógenos reflejan una variedad de procesos psicológicos como: la atención, la memoria, etcétera, y sólo pueden obtenerse con tareas de evocación específicas, como el paradigma del estímulo no frecuente o paradigma *odd ball* (Sulton y cols., 1965 citado en Maurer y cols., 1990) (Ward PB, Catts SV, Fox AM, y cols., 1991).

Las investigaciones con los componentes endógenos de los potenciales provocados auditivos, específicamente con pacientes esquizofrénicos, utilizan la P300 (McCarley, y cols., 1991, McCarley, y cols., 1989, Michie PT, Fox AM, y cols., 1990, Pritchard WS 1986).

Se ha reportado que hay una reducción en la amplitud y un retardo en la latencia de la P300 que podría reflejar ciertos déficits cognoscitivos especialmente significativos en la esquizofrenia (Roth y Cannon, 1972; Pfefferbaum y cols., 1984 citados en Maurer y cols., 1990). Por ser un fenómeno psicobiológico constante, la reducción en la amplitud de la P300 se ha propuesto como un rasgo característico de este trastorno y las técnicas de mapeo topográfico parecen ser especialmente útiles para la discriminación de los esquizofrénicos y del grupo control (Maurer y cols., 1990).

Estudios como el de Schellenger y Schwarz (1993) reportan la presencia de dicha reducción en la amplitud de la P300, en las regiones occipitales de algunos esquizofrénicos. Relacionan este hallazgo, así como la reducción de actividad alfa occipital, con posibles alteraciones en las regiones hipocámpicas involucradas en ciertos mecanismos de procesamiento de la información, como las alteraciones en el nivel de alerta para responder a los estímulos, y la incapacidad para filtrar estímulos e ignorar los irrelevantes (atención selectiva) (Venables, 1992).

Todo esto contribuye a un estado de "sobrecarga sensorial" que limita la capacidad del sistema de procesamiento de la información (Kiewiez, 1986 citado en Schellenberg y Schwartz, 1993) fisiológicamente asociada a una hiperactividad registrada en los estudios de mapeo cerebral como un descenso en la actividad alfa y un incremento en beta.

Algunos estudios exploran la relación entre las características neurofisiológicas y clínicas del esquizofrénico (Shenton y cols., 1989; Pefferbaum y cols., 1989 citados en Maurer y cols., 1990). Holinger, Faux, Shenton, Sokol, Seidman, Green y Carley (1992); compararon la P300 de los esquizofrénicos (diestros y zurdos) y de un grupo control (diestro y zurdo). Encontraron diferencias significativas en la preferencia manual de los esquizofrénicos, siendo la P300 menor en el hemisferio izquierdo de los diestros y menor en el hemisferio derecho de los zurdos. Sugieren la lateralización de los generadores neuronales de la P300 en los esquizofrénicos, así como el control de la preferencia manual en las investigaciones relacionadas.

Otros estudios han comparado la P300 y los síntomas clínicos de la esquizofrenia y la depresión (Blackwood D, Whalley L, Christie y cols., 1987), padecimientos que parecen estar relacionados, ya que en ambos aparece la reducción en la amplitud y el aumento en la latencia de dicha onda; por ejemplo, Maurer, Dierks, Strik y Frolich (1990) encontraron una correlación entre las amplitudes bajas y la presentación de síntomas negativos (según las calificaciones del SANS) en pacientes esquizofrénicos.

Los pacientes depresivos, por el contrario, presentaron un cambio en la amplitud sin desplazamiento local de la P300, que de preferencia habrá que interpretarse en términos de anormalidad funcional y no tanto estructural (Maurer y cols., 1990).

Por su lado, Geréz y Tello, estudiando a los pacientes esquizofrénicos con y sin síntomas positivos y a los controles no psicóticos, reportan al componente P300 como una variable con poca capacidad de discriminación entre sus grupos.

La tarea psicomotriz o mental

Se ha registrado el electroencefalograma cuantitativo de pacientes esquizofrénicos durante tareas más complejas y duraderas. Guenther y Breitling (1985), según Nagase y cols. (1992), no encontraron cambios significativos de actividad beta en hemisferio izquierdo de estos pacientes mientras desarrollaban una tarea motora (mover el dedo pulgar de la mano derecha)

que teóricamente activaría el hemisferio izquierdo y que causaría un cambio de activación en el grupo control.

Gruzelier y cols. (1990), según Nagase y cols. (1992), utilizaron tareas de reconocimiento de caras o palabras y la misma tarea motora del pulgar derecho e izquierdo. No se encontró reducción en la actividad beta 2 durante la ejecución de ninguna de estas actividades, mientras que en el grupo control sí se encontró este resultado.

Nagase y cols. (1992) utilizaron también una tarea para activar el hemisferio izquierdo (dígitos inversos del WAIS y su reconocimiento auditivo) de los esquizofrénicos medicados, no medicados y del grupo control. Durante el periodo de escucha y el periodo de reconocimiento, los esquizofrénicos no medicados mostraron hiperactividad, es decir, reducción de la actividad alfa y, clínicamente, síntomas positivos (síntomas presentes durante un brote psicótico agudo). Por otro lado, los esquizofrénicos medicados mostraron hipactividad electroencefalográfica y, clínicamente, síntomas negativos (presentes fuera del brote psicótico).

Se ha propuesto que los potenciales relacionados con el movimiento (PRM) aportan una medida electroencefalográfica de los procesos de preparación para hacer un movimiento voluntario (Kornhuber y Deecke, 1964; Vaughan y cols., 1968; Singh y cols., 1990 citados en Singh y cols., 1992). Se ha sugerido que el estudio de estos potenciales podría aportar información relacionada con las alteraciones motoras que presentan algunos pacientes esquizofrénicos. Singh, Knight, Rosenlicht, Kotun y Beckley (1992) registraron diversos componentes de dichos potenciales en pacientes esquizofrénicos durante la realización de una tarea motora (apretar y soltar un botón con el pulgar derecho, el izquierdo y ambos). Estos pacientes mostraron una reducción del componente RP (potencial de preparación) y del componente NS (cambio negativo) conservando el componente MP (potencial motor) y el componente P2 (componente post-motor). Estos datos sugieren que el pre-movimiento negativo tardó más en iniciarse, y la amplitud de RP y NS se redujo en la mayoría de los esquizofrénicos, sobre todo en regiones frontales y centrales. Se observó la reducción de los MRP en la conducta motora, tanto con un pulgar como con ambos.

3. Mapeo cerebral, tratamiento farmacológico y esquizofrenia

En investigaciones realizadas en pacientes psiquiátricos y, más específicamente, en pacientes esquizofrénicos, el efecto del tratamiento farmacológico constituye una variable fundamental que debe estudiarse.

Generalmente se ha trabajado con pacientes bajo tratamiento farmacológico diverso, de inicio y duración diferentes o con pacientes a quienes se les suspendió el medicamento por corto tiempo (Khan y cols., 1993). Dada la diversidad de estos pacientes es difícil controlar y estudiar esta variable.

Ciertos estudios que abordan el problema han obtenido resultados diferentes al comparar a los pacientes esquizofrénicos medicados, a los no medicados, a

los que nunca habían sido medicados y a los grupos control (Khan y cols., 1993).

Al analizar a los pacientes esquizofrénicos que nunca habían sido tratados farmacológicamente, Westphal y cols., (1992), éstos cambiaron de un nivel de actividad alto a frecuencias más bajas. Estos investigadores proponen que éste podría ser un trazo característico de la esquizofrenia antes del tratamiento con neurolépticos (NLP).

En relación con la actividad electroencefalográfica general, se sugiere que en los pacientes esquizofrénicos hay una participación asimétrica de ambos hemisferios durante los procesos cognoscitivos. Los estímulos externos y las tareas altamente estructuradas provocan diferencias interhemisféricas en la actividad electroencefalográfica espectral, especialmente en la actividad alfa occipital en reposo y después de la estimulación (Schellenberg y Knorr, 1989 citados en Schellenberg y cols., 1992).

También se ha discutido la presencia de una interacción interhemisférica alterada en estos pacientes, que prevalece después del tratamiento con NLP (Ulrich y cols., 1986 citados en Schellenberg y cols., 1992).

Por su parte, los estudios neuropsicológicos describen una lateralidad alterada, específicamente, una disfunción del hemisferio izquierdo (HI) en estos pacientes (Flor/Henry y Gruzelier, 1983 citados en Schellenberg y cols., 1992). Petsche y cols. (1992) describen algunas anomalías en el mapeo cerebral topográfico de estos pacientes durante las tareas que estimulan el pensamiento no verbal (con imágenes) y el pensamiento verbal. Reportaron cambios en la coherencia de las regiones temporales, parietales y occipitales. Se discuten estos cambios en relación con el procesamiento de la información en las regiones frontales, considerando las distintas funciones cognoscitivas que se requieren para cada tarea.

En los pacientes esquizofrénicos agudos se ha reportado la reducción significativa de la actividad alfa (Schellenberg y Knorr, 1989 citados en Schellenberg y cols., 1992). Estos resultados apoyan la hipótesis de Flor-Henry (1984) acerca de la presencia de una disfunción cerebral con *locus* en el hemisferio izquierdo.

Todas estas alteraciones electroencefalográficas pueden estar influidas por los NLP y han sido propuestas como indicadores de la utilidad de los fármacos en el tratamiento de estos pacientes (Schellenberg y cols., 1992).

Schellenberg y cols. (1992) analizaron los cambios en el espectro electroencefalográfico (valores de potencia absoluta, frecuencia central, etcétera) para analizar las diferencias entre los esquizofrénicos y el grupo control en dos ocasiones diferentes después del tratamiento con NLP. Describieron posibles cambios en el estado funcional del cerebro de dichos pacientes después de una inyección de NLP (haldol-decanoato). La actividad alfa absoluta se incrementó especialmente durante la semana posterior a la inyección, principalmente en el hemisferio izquierdo. La frecuencia central disminuyó principalmente en la región occipital derecha entre la primera y la segunda semanas después de la inyección. Ambos parámetros podrían ser de utilidad para describir los cambios funcionales co-

relacionados con la sintomatología clínica, así como el tiempo más adecuado que debe dejarse pasar entre inyección e inyección.

4. La esquizofrenia y los hallazgos con otras técnicas

Los resultados obtenidos con la técnica del mapeo cerebral, así como con otras técnicas de neuroimagen y estudios neuropsicológicos son diversos. Dicha diversidad se ha relacionado con factores como la individualidad del paciente esquizofrénico, la heterogeneidad de la entidad patológica, la variedad de tratamientos farmacológicos, y las condiciones experimentales de cada investigación.

Considerando lo anterior, en esta sección mencionaremos únicamente los hallazgos más frecuentes con cada técnica.

Estudios estructurales

La tomografía computarizada (TAC).- En la TAC estos pacientes presentan anomalías en la estructura cerebral: cambios en el tamaño ventricular y la dilatación de los surcos cerebrales, indicadores de atrofia cerebral (Lewis, 1990; Daniel y cols., 1991 citados en Waddington, 1993). Estos resultados no son exclusivos de los pacientes esquizofrénicos, pues se han encontrado en otras alteraciones, como en las demencias orgánicas.

Se ha sugerido que la TAC, por obtenerse en un único plano (axial/transversal), podría ser una técnica limitada para estudiar las alteraciones cerebrales más regionales, localizadas o finas, como aquellas probablemente involucradas en la esquizofrenia.

La resonancia magnética (RNM).- En la RNM se ha encontrado alargamiento de ventrículos laterales y atrofia cortical (Waddington, 1993). Andresaen, James, Ehrhardt y Sawyse, (1990) encontraron relación entre el alargamiento ventricular y el sexo. Sugieren que hay pérdida de materia periventricular y talámica difusa.

Esta técnica se ha reportado como más efectiva para observar y evaluar la estructura cerebral, refinando así el alcance de la TAC.

Los estudios con la RNM reportan un decremento de la materia gris de los lóbulos temporales, y aumento del volumen de los ventrículos laterales con respecto a un grupo control (Suddth, Casanova, Goldberg, Daniel, Kelsoe y Weinberger, 1989).

Los estudios citoarquitectónicos.- Aunque tienen algunas limitaciones, al igual que las demás técnicas, se han reportado resultados coincidentes (Casanova y Kleinman, 1990 citado en Waddington, 1993):

- Aumento del tamaño ventricular y anomalías corticales no específicas, como en la TAC y la RNM.
- Reducción del tamaño de los lóbulos temporales, con anomalías en las estructuras temporo-mediales, particularmente las relacionadas con el área parahipocámpica.
- Un reporte aislado sobre la reducción del volumen talámico medio dorsal, que coincide con un reporte de RNM.

- Datos incongruentes de alteraciones en los ganglios basales, con incremento del volumen del estriado y del pálido, complementario al incremento del volumen del lenticular en RNM.
- Decremento en el volumen de las células piramidales de diversas regiones hipocámpicas. Aún no se especifican las diferencias en la localización de dichas alteraciones. Las fibras catecolaminérgicas más afectadas parecen ser las CA4, lo que apoya la hipótesis catecolaminérgica de la esquizofrenia (Jeste y Lohr, 1989).

Los estudios metabólicos y otros estudios funcionales

Las investigaciones que miden la actividad neuronal y metabólica a través del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr), usando la tomografía computarizada por emisión de un solo fotón (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (TEP), así como la obtención de la velocidad metabólica cerebral local para la glucosa (ICMRglu) medida con TEP, han obtenido como datos congruentes, la posible presencia de una disfunción en el lóbulo frontal y una hipofrontalidad que apoyan algunas hipótesis sobre la esquizofrenia (Buchsbaum y Hazlett, 1989; Waddington, 1990; Berman y Weinberger, 1991 citados en Waddington, 1993).

En este tipo de estudios se ha reportado un posible efecto del NLP (haloperidol), sin embargo, no se reconoce con exactitud. El haloperidol se ha asociado con un decremento en el metabolismo prefrontal relativo (hipofrontalidad), mientras que el tiotixeno, NLP de uso menos frecuente, parece no tener efectos (Wysowski y Baum, 1989 citados en Waddington, 1993).

Los estudios neuropsicológicos.- Se han reportado alteraciones cognoscitivas de tipo prefrontal en los pacientes esquizofrénicos crónicos (Goldberg y cols., 1987), y el decremento en el flujo FSCr izquierdo, parece estar asociado con dichos déficits (Paulman y cols., 1990 citados en Waddington, 1993).

Los estudios neuropsicológicos más recientes indican que hay alteraciones fronto-hipocámpicas. Esto ocurre en un contexto de déficit generalizado e independiente de estas alteraciones, así como en ausencia de una disfunción de lóbulo frontal (Gruzelier y

cols., 1988; Braff y cols., 1991; Saykin y cols., 1991; Waddington, 1993). No puede excluirse el efecto que tienen algunos fármacos.

Los estudios electroencefalográficos.- Sugieren disfunciones temporales y frontales, principalmente del hemisferio izquierdo, además de una desorganización cortical difusa de base (Faux y cols., 1988; Merrin y cols., 1989; Morrison-Stewart y cols., 1991 citados en Waddington, 1993).

Comentarios y conclusiones

En suma, los *estudios estructurales* reportan con mayor frecuencia alteraciones en los lóbulos temporales. Los *estudios metabólicos* indican generalmente la presencia de una disfunción en el lóbulo frontal. Otros enfoques, como los *estudios neuropsicológicos* y *electroencefalográficos*, sugieren una disfunción frontal y temporal, sobrepuestas en un contexto general de un déficit difuso de naturaleza inespecífica. Este último fenómeno puede estar relacionado con anomalías subcorticales (tálamo, ganglios basales) evidentes en algunos estudios estructurales (Waddington, 1993).

La esquizofrenia ha sido una alteración ampliamente estudiada. Los resultados obtenidos son muy amplios, variados y, en ocasiones, contradictorios, básicamente por estar sujetos a la influencia de las características individuales de cada paciente, de cada tratamiento y de cada diseño experimental. Tomando esto en cuenta, es importante llegar a un acuerdo y estandarizar, hasta donde sea posible, el control y el manejo de estas variables. Una alternativa sería hacer investigaciones de casos y, posteriormente, formar grupos analizando profundamente dichos casos y sólo entonces compararlos con un grupo control.

El *mapeo cerebral* y las diversas técnicas neurofisiológicas constituyen una herramienta de gran utilidad en el estudio del paciente esquizofrénico, en particular, y del paciente psiquiátrico, en general, ya que permiten estudiar el aspecto funcional de la enfermedad. Estas técnicas están experimentando una constante evolución gracias al desarrollo de la tecnología computacional que permite conocer con mayor precisión los detalles de dichos padecimientos, lo que finalmente redundará en el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas en beneficio de los pacientes.

REFERENCIAS

1. ANDREASEN NC, OLSEN SA, DENNERT JW, SMITH MR: Ventricular enlargement in schizophrenia: relationship to positive and negative symptoms. *Am J Psychiatry*, 139:297-302, 1982.
2. ANDREASEN NC, REZAI K, ALLINGER R y cols.: Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry*, 49:943-958, 1992.
3. BARTA PE, PEARLSON GD, POWERS RE y cols.: Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 147: 1457-1462, 1990.
4. BLACKWOOD D, WHALLEY L, CHRISTIE J y cols.: Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *Br J Psychiatry*, 150:154-160, 1987.
5. BOGERTS B, LIEBERMAN JA, ASHTARI M y cols.: Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 33:236-246, 1993.
6. CLEGHORN JM, FRANCO S, SZECHTMAN B, KAPLAN RD, SZECHTMAN H, BROWN GM, NAHMIA S, GAMETT ES: Toward a brain map of auditory hallucinations. *American Journal of Psychiatry*, 149(8):1062-1069, 1992.
7. DIERKS T: Equivalent EEG sources determined by FFT approximation in healthy subjects, schizophrenic and de-

- pressive patients. *BRAIN TOPOGRAPHY*, 4(3):207-212, 1992.
8. DUNCAN CC, MORIHISA J, FAWCETT RW, KIRCH DG: P300 in schizophrenia: State or trait marker?. *Psychopharmacol Bull*, 23:497-501, 1987.
 9. ELBERT T, LUTZENBERGER W, ROCKSTROH B, BERG P, COHEN R: Physical aspects of the EEG in schizophrenics. *Biological Psychiatry*, 32:595-606, 1992.
 10. Faux SF, McCarley RW, Nestor PG y cols.: P300 topographic asymmetries are present in unmedicated schizophrenics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 88:32-41, 1993.
 11. Fenton GW, Fenwick PBC, Dollimore L y cols.: EEG spectral analysis in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 136:445-455, 1980.
 12. FORD JM, PFEFFERBAUM A, ROTH W: P3 and schizophrenia. *Ann NY Acad Sci*, 658:146-162, 1992.
 13. GEREZ M, TELLO A: Selected Quantitative EEG (QEEG) and Event-Related Potential (ERP) variables as discriminators for positive and negative schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 38:34-49, 1995.
 14. GIANNITRAPANI D, KAYTON L: Schizophrenia and EEG spectral analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 36:377-386, 1974.
 15. GUENTHER W, MOSER E, PETSCH R, BRODIE JD, STEINBERG R, STRECK, P: Pathological cerebral blood flow and corpus callosum abnormalities in schizophrenia, 1989.
 16. HOLINGER DP, FAUX SF, SHENTON ME, SEIDMAN LJ, GREEN AI: Reversed temporal region asymmetries of P300 topography in left and right-handed schizophrenic subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 84(6):532-537, 1992.
 17. ITIL TM: Qualitative and quantitative findings in schizophrenics. *Schizophrenia Bull*, 3:61-79, 1977.
 18. KHAN ME, WEINER RD, COPPOLA R, KUDLER HS, SCHULTZ K: Spectral and topographic analysis of EEG in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 33:284-290, 1993.
 19. KARSON CN, DYKMANN RA, PAIGE SR: Blink rates in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 16:345-354, 1990.
 20. KARSON CN, COPPOLA R, DANIEL D: Alpha activity in schizophrenia: An association with cerebral ventricles. *Am J Psychiatry*, 145:861-864, 1988.
 21. KOUKKOU M, LEHMANN D, WACKERMANN J, DVO-RAK I, HENGGELE B: Dimensional complexity of EEG brain mechanisms in untreated schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 33:397-407, 1993.
 22. LANCZIK M, FRITZE J, CLASSEN W, IHL R, MAURER K: Schizophrenia-like psychosis associated with an arachnoid cyst visualized by mapping of EEG and P300. *Psychiatry Research*, 29(3):421-423, 1989.
 23. MAURER K, DIERKS T, STRIK WK, FROLICH L: P3 topography in psychiatry and psychopharmacology. *Brain Topography*, 3(1):79-84, 1990.
 24. MCCARLEY RW, FAUX SF, SHENTON ME y cols.: Event related potentials in schizophrenia: Their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenic pathophysiology. *Schizophr Res*, 4:209-23, 1991.
 25. MCCARLEY RW, FAUX SF, SHENTON ME y cols.: CT abnormalities in schizophrenia: A preliminary study of their correlations with P300/N200 electrophysiological features and positive/negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 46:698-708, 1989.
 26. Merrin EL, Floyd TC: Negative symptoms and EEG alpha activity in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 8(1):11-20, 1992.
 27. MICHIE PT, FOX AM, WARD PB y cols.: Event-related potential indices of selective attention and cortical lateralization in schizophrenia. *Psychophysiology*, 27:209-227, 1990.
 28. MORIHISA JM, DUFFY FH, WYATT RJ: Brain electrical activity mapping (BEAM) in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 40:729-748, 1983.
 29. Mueller T, Dierks T, Fritze J, Maurer K: Functional brain imaging [mapping of EEG] in relation to psychopathologic changes in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 29:415-423, 1989.
 30. NAGASE Y, OKUBO Y, MATSUURA M, KOJIMA T: Topographical changes in alpha power in medicated and unmedicated schizophrenics during digits span reverse matching test. *Biological Psychiatry*, 32:870-879, 1992.
 31. NAGASE Y, OKUBO Y, MATSUURA M, KOJIMA T, TORU M: EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients. Topographical study of predominantly never medicated cases. *Biological Psychiatry*, 32:1028-1034, 1992.
 32. PRITCHARD WS: Cognitive event-related potentials correlates of schizophrenia. *Psychol Bull*, 100:43-66, 1986.
 33. ROMANO-MOCHA J, HEINZE G, SÁNCHEZ DE LA BARQUERA MT: Electroencefalografía Computarizada: metodología, generalidades y principales aplicaciones en el campo de la psiquiatría. *Salud Mental*, 17(4):1-6, 1994.
 34. SCHELLENBERG R, SCHWARZ A: EEG— and EP— Mapping —possible indicators for disturbed information processing in schizophrenia?. *Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 17:595-607, 1993.
 35. SCHELLENBERG R, SCHWARZ A, KNORR W, HAUF C: EEG mapping a method to optimize therapy in schizophrenics using absolute power and center frequency values. *Schizophrenia Research*, 8(1):21-29, 1992.
 36. SUZUKI M, YUASA S, MINABE Y y cols.: Left superior temporal blood flow increases in schizophrenic and schizophreniform patients with auditory hallucination: A longitudinal case study using 123I-IW SPECT. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 242:257-261, 1993.
 37. WARD PB, CATTS SV, FOX AM y cols.: Auditory selective attention and event-related potentials in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 158:534-539, 1991.
 38. WEINBERGER DR: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44:660-669, 1987.
 39. WESTPHAL, KP, GROSINGER B, DIEKMANN V, SCHERB W, REESS J, KOMHUBER HH: EEG-spectra parameters distinguish pathophysiological and pharmacological influences on the EEG in treated schizophrenics. *Arch Ital Biol*, 128:55-66, 1992.