

Estudios de neuroimagen estructural en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia

Jesús Ramírez-Bermúdez,^{1,4} Juan Valadez,² Pablo León-Ortiz,³ Camilo de la Fuente-Sandoval^{3,4}

RESUMEN

Las técnicas de neuroimagen estructural han permitido la exploración inédita de las anomalías del sistema nervioso en personas con diagnóstico de esquizofrenia. La morfometría basada en voxel, mediante imagenología por resonancia magnética, ha vuelto realidad la exploración de las regiones anatómicas con deficiencias de volumen en la sustancia gris cerebral. Con esta técnica se ha podido concluir que las regiones más consistentemente afectadas en la esquizofrenia incluyen: lóbulo temporal medial izquierdo y los giros temporal superior izquierdo, frontal medial izquierdo, frontal inferior izquierdo, parahipocampal izquierdo y temporal superior derecho. La imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión ha permitido conocer las alteraciones en la conectividad estructural; es decir, en las conexiones de sustancia blanca que facilitan la integración multimodal de la información en el sistema nervioso. Mediante esta técnica se ha podido conocer que las estructuras de sustancia blanca, más consistentemente afectadas en la esquizofrenia, incluyen a los fascículos: uncinado, de cíngulo (*cingulum*) y arcuato. En conjunto, las técnicas de imagen estructurales revelan alteraciones significativas de la arquitectura cerebral en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.

Palabras clave: imagenología por resonancia magnética, morfometría basada en voxel, tensor de difusión, esquizofrenia.

ABSTRACT

Structural brain imaging techniques represent a valuable source of information regarding nervous system abnormalities in subjects with a schizophrenia diagnosis. Magnetic resonance imaging voxel-based morphometry allows us to explore the grey matter brain regions with volumetric deficits. By means of this technique it is possible to conclude that the most consistent deficits have been found, at least, in the following structures: left medial temporal lobe, left superior temporal gyrus, left medial frontal gyrus, left parahippocampal gyrus, right superior temporal gyrus. In a complementary form, Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging provides a source to explore abnormalities in white matter structural connectivity. By means of this technique, it may be established that the most consistent abnormalities in white matter connections include, at least, the following: uncinate fasciculus, cingulum, and arcuate fasciculus. Structural brain imaging support the hypothesis of robust abnormalities in the brain architecture of subjects with a schizophrenia diagnosis.

Key words: Magnetic resonance imaging, Diffusion tensor imaging, Voxel-based morphometry, Schizophrenia.

- ¹ Unidad de Neuropsiquiatría.
- ² Subdirección de Consulta Externa.
- ³ Laboratorio de Psiquiatría Experimental
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
- ⁴ Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia: Jesús Ramírez-Bermúdez
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Insurgentes Sur 3877
México 14269 DF
jesusramirez@yahoo.com.mx

Recibido: 17 de septiembre 2012
Aceptado: 8 de julio 2013

Este artículo debe citarse como: Ramírez-Bermúdez J, Valadez J, León-Ortiz P, de la Fuente-Sandoval C. Estudios de neuroimagen estructural en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Rev Latinoam Psiquiatría 2012;11:164-167.

www.nietoeditores.com.mx

Las técnicas de imagenología cerebral desarrolladas a finales del siglo XX se han convertido en una de las avenidas científicas más importantes en el estudio de la esquizofrenia. Éstas incluyen técnicas de medicina nuclear que permiten medir el metabolismo y el flujo sanguíneo cerebral (por ejemplo PET y SPECT) y las técnicas de resonancia magnética nuclear que hacen posible la medición de:

1. La actividad cerebral relacionada a eventos cognoscitivos, emocionales y conductuales (resonancia magnética funcional).
2. La concentración de metabolitos cerebrales (espectroscopía por resonancia magnética).
3. La integridad de la sustancia blanca cerebral (imagenología mediante la técnica conocida como tensor de difusión), por citar las más frecuentemente empleadas y las que cuentan con mayor validez científica.

Estas técnicas han permitido explorar las posibles respuestas a diversos problemas científicos en el campo de la esquizofrenia, por ejemplo:

1. Las anomalías estructurales en la esquizofrenia.
2. Los cambios cerebrales que anteceden el diagnóstico de esquizofrenia.
3. Los cambios cerebrales progresivos en sujetos con diagnóstico de esquizofrenia.
4. La relación entre anomalías cerebrales y el pronóstico de la esquizofrenia.
5. La relación entre anomalías de la función cerebral, el funcionamiento cognoscitivo y síntomas característicos de la esquizofrenia.
6. Los cambios estructurales, bioquímicos y funcionales que ocurren durante el tratamiento médico.

En este artículo sólo se citarán algunos de los estudios más importantes en el campo que permiten explorar, ante todo, el problema de las alteraciones estructurales de la esquizofrenia.

Anormalidades estructurales en la sustancia gris en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia

Los estudios de imágenes estructurales del sistema nervioso han confirmado algunos de los hallazgos neuroanatómicos previamente planteados por estudios de neuropatología, incluido el mayor tamaño de los ventrículos cerebrales y menor tamaño del volumen cerebral global,¹ así como la hipótesis de una falla en los procesos de especialización hemisférica relacionados con la lateralidad manual y la asimetría anatómica entre hemisferios cerebrales.² Esta asimetría entre hemisferios es particularmente notable en la región del *planum temporale*, donde puede observarse desde las semanas 29-31 de gestación, por lo que su anomalía se considera indicativa de una alteración prenatal en el neurodesarrollo. Otro hallazgo comúnmente reportado en pacientes con esquizofrenia, coexistente en 92% de los estudios de neuroimagen, es el *cavum septi pellucidum*. El *septum pellucidum* es una membrana con forma triangular que separa los dos cuerpos frontales de los ventrículos laterales. La formación de una cavidad o espacio en esta membrana, generalmente refleja anomalías en el desarrollo de estructuras que rodean al *septum pellucidum*; por ejemplo, el cuerpo calloso o los hipocampos.³

En relación con las regiones específicas de la corteza cerebral, un estudio de meta-análisis⁴ revisó 15 estudios de

imagenología por resonancia magnética, publicados entre 1999 y 2004, que emplearon la morfometría basada en voxels, que permite detectar diferencias entre grupos en relación con el volumen o la densidad de la masa cerebral. Las regiones cerebrales encontradas con deficiencias de volumen cerebral, al menos 50% de los estudios, fueron:

1. Lóbulo temporal medial izquierdo
2. Giro temporal superior izquierdo
3. Giro frontal medial izquierdo
4. Giro frontal inferior izquierdo
5. Giro parahipocampal izquierdo
6. Giro temporal superior derecho

En general, estos estudios apoyan la hipótesis previamente sugerida⁵ de una falla en los mecanismos de lateralización hemisférica, como una base neurobiológica relevante en la génesis de la esquizofrenia, si bien hay evidencia consistente acerca de una deficiencia bilateral de volumen en el giro temporal superior. Este metanálisis no descarta la existencia de deficiencias en otras regiones, simplemente hace hincapié en las regiones donde los hallazgos de anomalía estructural han sido más consistentes. Por ejemplo, hay un moderado acuerdo con respecto a deficiencias de volumen en el estriado y el tálamo,⁴ y un bajo acuerdo con respecto a la existencia de anomalías en el cerebelo.⁴ La heterogeneidad de los resultados parece deberse a diferencias metodológicas y a la heterogeneidad propia de la esquizofrenia, los diferentes estadios del trastorno y la indicación o no de medicamentos antipsicóticos.

Anormalidades estructurales en la sustancia blanca en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia

Otro tema cardinal relacionado con anomalías neuroanatómicas en sujetos con diagnóstico de esquizofrenia, se refiere a la conectividad cerebral; es decir, los conductos de sustancia blanca que comunican y permiten la integración de módulos cerebrales. Algunos autores plantean que los síntomas cardinales de la esquizofrenia, según la descripción de Kurt Schneider (experiencias de control y reemplazo de la voluntad, alucinaciones audio-verbales de voces que comentan entre sí, etc.), pueden ser explicados con base en fenómenos de desconexión. Los estudios clásicos ya habían mostrado una reducción en el volumen del cuerpo calloso en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia,⁶ lo que teóricamente puede significar una limitación en la comunicación interhemisférica. Una

técnica especialmente útil para estudiar este problema es la imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión que permite obtener una medida de integridad de la sustancia blanca (fracción de anisotropía). Una revisión de los estudios de resonancia magnética por tensor de difusión en años recientes reunió 18 estudios que muestran alteraciones consistentes en los siguientes conductos:⁷

1. Fascículo uncinado, conecta las estructuras ventrales del lóbulo frontal y el lóbulo temporal (Figura 1). Hay evidencia de que este fascículo está alterado desde las etapas tempranas de la esquizofrenia.⁸ Así mismo, la deficiencia en la integridad de esta estructura de sustancia blanca se ha asociado con deficiencias en la memoria episódica.⁹
2. El fascículo del cíngulo conecta estructuras del lóbulo frontal en sus porciones ventromediales y del

prosencefalo basal, con las cortezas anterior, media y posterior del giro del cíngulo, y con el giro parahipocampal y la formación del hipocampo (Figura 2). Este fascículo se ha encontrado con deficiencias estructurales en el hemisferio izquierdo de pacientes con esquizofrenia de larga evolución, lo que se asocia, a su vez, con alteraciones en redes atencionales.¹⁰ Así mismo, las deficiencias en la integridad del fascículo del cíngulo se asocian con fallas en la función ejecutiva.⁹

3. El fascículo arcuato, que conecta estructuras corticales de los lóbulos temporal y parietal, dedicadas a la recepción e interpretación del lenguaje (área de Wernicke) con las regiones frontales relacionadas con la expresión del lenguaje (área de Broca). Este fascículo se ha encontrado con reducción en la frac-

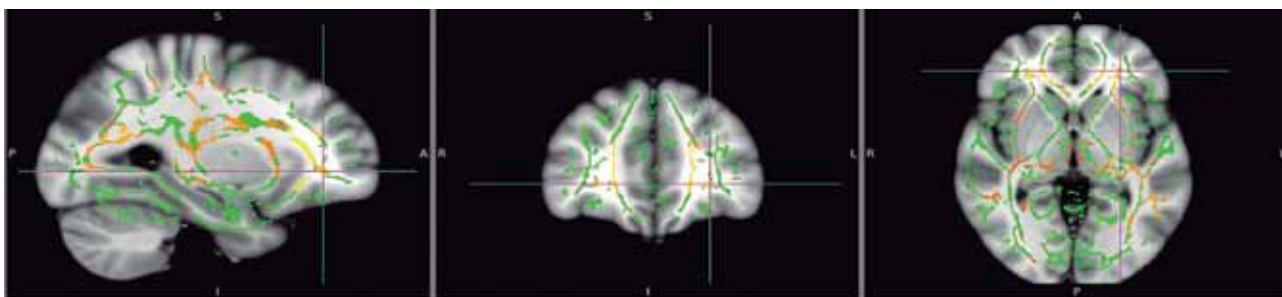


Figura 1. El fascículo uncinado, que forma parte de un amplio sistema de interconexiones entre las regiones ventrales del lóbulo frontal y las regiones ventrales del lóbulo temporal, conocido en forma genérica como vías amigdalofugales ventrales, forma parte del sistema límbico basolateral o circuito de Yakovlev. Este fascículo interconecta las porciones laterales de la corteza orbitofrontal con la amígdala, y es uno de los fascículos que se encuentran alterados de manera consistente en estudios de resonancia magnética, mediante la técnica de tensor de difusión. En la imagen se muestra un corte sagital, un corte coronal y un corte axial de la porción frontal del fascículo uncinado del hemisferio izquierdo, mediante imágenes de resonancia magnética a través de tensor de difusión. Esta técnica permite evaluar la integridad de la sustancia blanca.

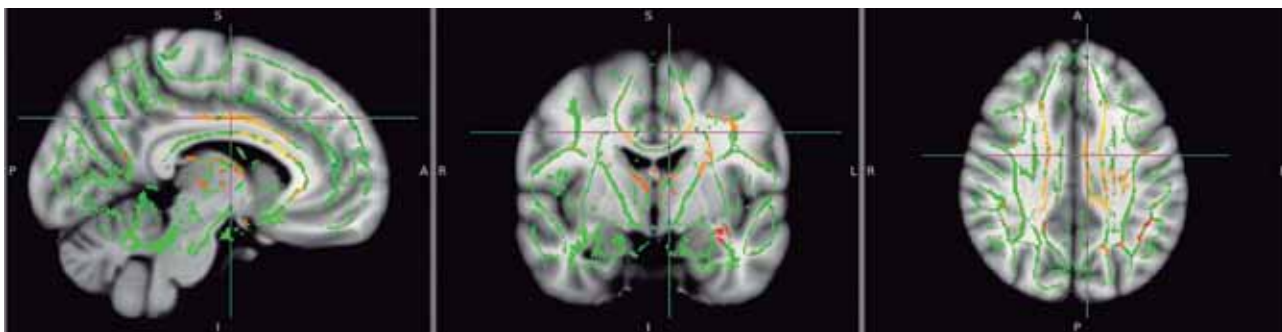


Figura 2. El fascículo del cíngulo forma parte del circuito límbico (circuito de Papez). Interconecta regiones de la corteza subcallosa y el giro del cíngulo con el giro parahipocampal y la formación del hipocampo. En la imagen se muestra un corte sagital, un corte coronal y un corte axial de la división anterior del fascículo del cíngulo del hemisferio izquierdo, mediante imágenes de resonancia magnética a través de tensor de difusión. Esta técnica permite evaluar la integridad de la sustancia blanca.

Cuadro 1. Alteraciones estructurales en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia

<i>Categoría anatómica</i>	<i>Técnica</i>	<i>Estructuras alteradas en forma consistente entre diferentes estudios</i>
Encéfalo en su conjunto	Volumetría por irm	
Sistema ventricular	1. Índice de Evans en tomografía computada 2. Volumetría por resonancia magnética	
Estructuras de sustancia gris	Volumetría por resonancia magnética	1. Lóbulo temporal medial izquierdo 2. Giro temporal superior izquierdo 3. Giro frontal medial izquierdo 4. Giro frontal medial izquierdo 5. Giro parahipocampal izquierdo 6. Giro temporal superior derecho
Estructuras de sustancia blanca	Imagenología por tensor de difusión mediante resonancia magnética	1. Fascículo del cíngulo 2. Fascículo uncinado 3. Fascículo arcuato

ción de anisotropía en el lóbulo frontal izquierdo, lo que podría afectar la descarga corolatoria de señales neurales, desde regiones frontales de iniciación del discurso hacia regiones de la corteza auditiva. Esta falla en la descarga corolatoria podría asociarse, a su vez, con la generación de alucinaciones auditivas.¹¹

Los hallazgos mencionados apoyan la hipótesis de una extensa desconexión de módulos cerebrales en las cortezas frontal y temporal que podrían ocasionar fallas en la transmisión de información, y quizá estar relacionadas con deficiencias en el monitoreo de las fuentes de información lo que, a su vez, se asocia con una pérdida subjetiva de la sensación de agencia o autoría (*agency*) y de la sensación de pertenencia o propiedad (*ownership*); estas fallas podrían explicar, al menos parcialmente, algunos de los síntomas de primer rango de Kurt Schneider para el diagnóstico de esquizofrenia:

Las alucinaciones auditivas podrían resultar de fallas en la transmisión de información desde el área de Broca hacia regiones de auto-monitoreo en cortezas posteriores (por ejemplo en el cíngulo posterior); es decir, actividad verbal autogenerada (tal y como sucede en procesos de discurso encubierto o pensamiento verbal) es reconocida erróneamente como generada por una fuente externa.

Las experiencias de control y reemplazo de la voluntad podrían resultar en fallas de la transmisión de la información desde regiones frontales y del giro del cíngulo hacia regiones de auto-monitoreo en cortezas posteriores (por ejemplo, en la corteza del cíngulo posterior); es decir, actividad intencional autogenerada para la activación de programas motores que erróneamente se reconoce como generada por una fuente externa.

REFERENCIAS

1. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:16-25 .
2. Sommer I, Ramsey N, Kahn R, Aleman A, Bouma A. Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2001;178:344-351.
3. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2001;49:1-52.
4. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry* 2005;162:2233-2245.
5. Crow TJ. Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language. *Trends Neurosci* 1997; 20:339-343.
6. Woodruff PWR, McManus IC, David AS. Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:457-461.
7. Kubicki M, McCarley R, Westin CF, Park HJ, Maier S, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2007;41:15-30.
8. Kawashima T, Nakamura M, Bouix S, Kubicki M, Salisbury DF, Westin CF, McCarley RW, Shenton ME. Uncinate fasciculus abnormalities in recent onset schizophrenia and affective psychosis: a diffusion tensor imaging study. *Schizophr Res* 2009;110:119-126.
9. Nestor PG, Kubicki M, Spencer KM, Niznikiewicz M, McCarley RW, Shenton ME. Attentional networks and cingulum bundle in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;90:308-315.
10. Nestor PG, Kubicki M, Niznikiewicz M, Gurrera RJ, McCarley RW, Shenton ME. Neuropsychological disturbance in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Neuropsychol* 2008;22:246-254.
11. Abdul-Rahman MF, Qiu A, Woon PS, Kuswanto C, Collinson SL, Sim K. Arcuate fasciculus abnormalities and their relationship with psychotic symptoms in schizophrenia. *PLoS One* 2012;7:e29315. Epub 2012 Jan 5.