

# La esquizofrenia: una enfermedad cerebral.

## II. Neuroimagen funcional

CRESPO-FACORRO, B.\* y ARANGO, C.\*\*

\* Research Fellow. Mental Health Clinical Research Center. Department of Psychiatry. College of Medicine. University of Iowa. Iowa City, EEUU.

\*\* Research Fellow. Maryland Psychiatric Research Center. Department of Psychiatry. University of Maryland. Baltimore, Maryland, EEUU.

### Schizophrenia: a brain disease. II. Functional neuroimaging

#### Resumen

Las actuales técnicas de neuroimagen funcional permiten explorar el funcionamiento cerebral *in vivo*. Esta posibilidad ha propiciado el amplio desarrollo de este campo de investigación en psiquiatría, y especialmente en el estudio de las bases biológicas de la esquizofrenia. Tres son las principales líneas de investigación desarrolladas en el estudio de la esquizofrenia:

1. Estudio de la actividad cerebral en reposo y tras una estimulación cognitiva.
2. Estudio de específicos patrones de actividad cerebral asociados a los distintos síntomas esquizofrénicos.
3. Estudio de la distribución y funcionamiento de los diferentes neurorreceptores cerebrales.

Sin embargo, y a pesar del enorme esfuerzo desarrollado hasta la fecha, poco se ha avanzado en el intento de establecer teorías explicativas de los mecanismos fisiopatogénicos implicados en la esquizofrenia. El continuo desarrollo de la tecnología empleada y la posibilidad de combinar estudios de neuroimagen estructural y funcional con estudios de biología molecular y genéticos, representan actualmente dos retos futuros en la investigación biológica de las enfermedades mentales.

**Palabras clave:** Esquizofrenia. Tomografía. Neuroimagen funcional. PET. rCBF

#### Summary

Functional neuroimaging techniques constitute formidable tools to investigate the human brain *in vivo*. This possibility has led to a growing interest in these techniques in psychiatric research, particularly in the study of neural mechanism involved in schizophrenia. Three main lines of research have been developed in this field:

1. Patterns of brain activity in a rest condition or during cognitive task performance,
2. correlations between psychopathology and brain activity, and
3. investigations of neurochemical characteristics (neurotransmitters and neuroreceptors) of schizophrenic patients.

However, despite of the great effort developed lately these studies have yielded little in the way of coherent pathophysiologic theories of schizophrenia. Future studies combining molecular biology and genetic techniques with structural and functional neuroimaging studies are needed in our purpose to explore the neural mechanisms involved in schizophrenia.

**Key words:** Schizophrenia. Functional neuroimaging. Tomography. PET. rCBF

Históricamente la inaccesibilidad para observar el cerebro humano *in vivo* ha representado un importante obstáculo en el estudio y entendimiento del funcionamiento cerebral. En la actualidad las técnicas de neuroimagen funcional: la tomografía por emisión de fotón único (SPECT), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (RMf), permiten ampliar nuestra capacidad para explorar dicho funcionamiento. La distribución del flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF) y del metabolismo cerebral, representan unas medidas indirectas de la actividad cerebral local (1). Una detallada descripción de estas técnicas está fuera de los objetivos de este artículo y puede ser encontrada en publicaciones previas (2, 3).

La neuroimagen funcional constituye una importante herramienta para investigar las posibles anomalías o disfunciones cerebrales existentes en las enfermedades mentales. Hasta la fecha, el mayor número de los trabajos de neuroimagen funcional realizados en psiquiatría se han centrado en el estudio de la esquizofrenia (4-6). Estudios de la actividad cerebral en reposo y durante una activación cognitiva, estudios de las posibles alteraciones neurofuncionales propias de cada síntoma o dimensión sintomatológica y estudios de la distribución y propiedades de específicos receptores cerebrales, han sido las tres principales líneas de investigación desarrolladas en el afán de conocer las bases biológicas de la esquizofrenia.

En este artículo, lejos de pretender describir todos los estudios publicados hasta la actualidad, presentamos una revisión de la literatura que ayude a entender el pasado, presente y posibles futuras líneas de trabajo de la neuroimagen funcional en la investigación de la esquizofrenia.

## ESTUDIOS FUNCIONALES EN REPOSO

Los primeros estudios de neuroimagen funcional en la esquizofrenia fueron realizados en situación de reposo (en silencio y en un ambiente de poca estimulación sensorial) y utilizaron como radioisótopo el Xenon ( $^{133}\text{Xe}$ ). Estos trabajos demostraron la existencia de una reducción en el gradiente anterior-posterior del rCBF con una marcada hipofrontalidad tanto en pacientes esquizofrénicos con un primer episodio, como en aquellos pacientes con una evolución crónica de la enfermedad (7). Los estudios realizados con  $^{133}\text{Xe}$  conllevan dos inconvenientes metodológicos que dificultan la interpretación de los resultados obtenidos. Primero, la inhalación del  $^{133}\text{Xe}$  únicamente permite una medida indirecta del rCBF global en la superficie cortical cerebral (sustancia gris) con la imposibilidad de medir el flujo en estructuras subcorticales, y en segundo lugar, los resultados son influenciados de una manera importante por la respiración.

Posteriormente la deoxiglucosa marcada con un isótopo del flúor ( $^{18}\text{FDG}$ ) y la hexametilpropilenoamina oxima marcada con tecnecio 99 metaestable ( $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$ ) sustituyeron al  $^{133}\text{Xe}$  como radiomarcadores en el estudio de la función cerebral en reposo. Diversos estudios han demostrado la existencia de una hipofrontalidad en pacientes esquizofrénicos utilizando estos marcadores (8). Esta falta de activación frontal se asociaba a la presencia de síntomas negativos (9-11) y a un aumento de la actividad metabólica o del flujo en estructuras subcorticales (ganglios de la base) (12). Sin embargo, es de destacar que no todos los estudios han evidenciado esta hipofrontalidad (13-15). Un aumento del metabolismo frontal ha sido descrito en pacientes esquizofrénicos que nunca habían recibido medicación neuroléptica con anterioridad (16).

Por otro lado, los resultados de los estudios que muestran la existencia de anomalías en la actividad de los ganglios de la base son contradictorios, señalando en unas ocasiones un aumento y en otras ocasiones una disminución de la actividad en esta región subcortical (13, 17, 18). Sin embargo, uno de los hallazgos más consistentes de los estudios con neuroimagen funcional es la existencia de un aumento del metabolismo de glucosa en los ganglios de la base tras la administración crónica de una medicación neuroléptica (12, 14, 19, 20). Acorde con estos hallazgos también ha sido descrito cómo la administración de agonistas dopaminérgicos provoca un descenso del metabolismo en los ganglios basales en pacientes esquizofrénicos (21).

Alteraciones funcionales en otras regiones cerebrales corticales, lóbulos temporal y parietal, también han sido descritas en pacientes con esquizofrenia en una situa-

ción de reposo. Sin embargo, los resultados no son concluyentes y se ha cuestionado la existencia de dichas alteraciones (22). También ha sido descrita la existencia de una reducción de la actividad metabólica talámica en reposo y de un menor volumen talámico, en pacientes esquizofrénicos que nunca habían recibido medicación neuroléptica (23).

La existencia de relevantes limitaciones metodológicas hace que la interpretación de los resultados emergentes de los estudios previamente descritos sea siempre crítica. La presencia o no de medicación neuroléptica en el momento de la prueba, diferencias en el tiempo de evolución de la enfermedad y en las características clínicas de la muestra estudiada, así como posibles diferencias en el volumen de la sustancia gris, son algunas de las variables que pueden justificar las diferencias encontradas al comparar los resultados de los distintos estudios. Estas limitaciones son extensibles a todos los estudios de neuroimagen funcional en los cuales se evalúa el metabolismo o flujo sanguíneo cerebral de una determinada región cerebral.

## ESTUDIOS FUNCIONALES DURANTE PRUEBAS COGNITIVAS

La actividad mental durante la realización de la prueba de neuroimagen funcional es determinante en la interpretación de los resultados. Diferencias en la actividad cognitiva, pensamientos, percepciones o emociones, pueden provocar diferencias en el rCBF o actividad metabólica cerebral. Así, y con la intención de minimizar el efecto de la variabilidad en la actividad cognitiva en una hipotética situación de «reposo», los sujetos a estudio son instados a realizar una actividad cognitiva concreta durante la adquisición de las imágenes.

Los primeros estudios fueron realizados con  $^{133}\text{Xe}$  como marcador y utilizaban pruebas cognitivas de activación frontal (por ejemplo, *Wisconsin Card Sorting Test*, WCST). Estos estudios mostraron una hipofrontalidad (localizada en la región prefrontal dorsolateral) en pacientes esquizofrénicos durante la realización de estas pruebas (24-26). Aunque resultados similares han sido descritos al utilizar como marcadores la FDG y la HMPAO, no todos los estudios realizados con estos marcadores revelaron la existencia de una hipofrontalidad tras una estimulación cognitiva frontal (27).

Una segunda generación de estudios funcionales cerebrales persigue investigar el o los procesos cognitivos alterados en la esquizofrenia, y cuáles son las regiones cerebrales implicadas en dichos procesos. La utilización de radioligandos con un período de adquisición y vida media más cortos, por ejemplo,  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  permite describir los patrones de activación cerebral durante la realización de una determinada prueba cognitiva. Modelos actuales de las alteraciones fisiopatogénicas presentes en la esquizofrenia defienden la existencia de una única alteración cognitiva básica, que sería la responsable de la aparición de los distintos síntomas clínicos (28-30). Actualmente,

la posibilidad de combinar estos estudios de psicología cognitiva y de neuroimagen funcional constituye una importante herramienta de investigación para probar experimentalmente las diferentes teorías fisiopatogénicas propuestas en la esquizofrenia.

En esta línea de investigación, Andreasen et al han demostrado la existencia de anomalías en el flujo sanguíneo durante la realización de pruebas cognitivas de memoria en esquizofrenia. Alteraciones en el rCBF en el circuito fronto-cerebelo-talámico-cortical han sido descritas en distintas pruebas de memoria (31-33). Por otro lado, también han sido descritas la existencia de alteraciones en la actividad del lóbulo temporal en pacientes esquizofrénicos durante la realización de pruebas de memoria y de fluidez verbal (34, 35). Gur et al (1994) describieron la falta de aumento de flujo cerebral en el lóbulo temporal durante pruebas de memoria verbal y espacial (36).

Diversos estudios funcionales han puesto de manifiesto la existencia de anomalías en la activación de regiones cerebrales implicadas en la fisiología de la atención en pacientes esquizofrénicos durante la realización de pruebas selectivas de atención (37, 38).

Destacada es la investigación desarrollada por McGuire et al, en la cual demuestran la existencia de alteraciones en áreas cerebrales relacionadas con la monitorización y producción mental del lenguaje propio («inner speech») asociadas a la presencia de alucinaciones auditivas prominentes (39, 40). David et al (1996) describieron una falta de activación en la corteza auditiva de asociación tras una estimulación auditiva en pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas (41). Estos resultados sugieren la existencia de una competencia fisiológica por un substrato neurológico común.

Recientemente, la RMf ha venido a incrementar los recursos tecnológicos disponibles para el estudio funcional del cerebro *in vivo*. Diferencias en la concentración de deoxihemoglobina en los capilares cerebrales, proporcionan una medida indirecta de la actividad cerebral tras una estimulación cognitiva (3). La alta resolución espacial y temporal, la no utilización de material radioactivo y la posibilidad de repetir la prueba en un mismo individuo en un corto intervalo de tiempo, son algunas de las características que hacen de la RMf una técnica prometedora en la investigación psiquiátrica. En los últimos años diversos estudios utilizando la RMf han contribuido al estudio fisiopatológico de la esquizofrenia (42). Alteraciones en la activación del lóbulo prefrontal derecho durante la estimulación cognitiva con el WCST (43) y una menor activación de la corteza prefrontal izquierda en un estudio de fluidez verbal (44), han sido demostradas en pacientes esquizofrénicos al compararlos con sujetos control.

El problema metodológico más destacado de los estudios funcionales cognitivos es la dificultad de interpretación de los resultados. El fundamento teórico para la valoración de los resultados obtenidos en estos trabajos es la substracción de la «actividad cerebral» durante dos diferentes condiciones, la condición cognitiva que se pretende investigar y una «situación cognitiva control». Ge-

neralmente esta situación control está definida por una situación cognitiva de reposo, o bien, por otra actividad que difiere de la actividad cognitiva a estudio solamente en la variable cognitiva que pretendemos estudiar. Este planteamiento asume que la hipotética situación de control es un estado de «actividad cognitiva cero». Es decir, todo lo que sea mayor que la actividad en reposo será considerado incremento de actividad y todo lo menor descenso de actividad. A pesar de que diferentes métodos estadísticos han sido utilizados para intentar solucionar este problema, éste sigue siendo una limitación metodológica importante en la valoración de los resultados de estos estudios.

## ESTUDIOS FUNCIONALES DE LOS SÍNTOMAS ESQUIZOFRÉNICOS

Una línea de investigación diferente ha pretendido demostrar la existencia de patrones de flujo o metabolismo cerebral específicos asociados a los distintos síntomas o dimensiones sintomatológicas de la esquizofrenia.

En 1974 Ingvar y Franzen describieron por primera vez la asociación entre un descenso del rCBF en el lóbulo frontal y la presencia de síntomas negativos (indiferencia, autismo e inactividad) (45). Diversos trabajos posteriores han confirmado la existencia de una hipofrontalidad asociada a los síntomas negativos en esquizofrénicos crónicos (11, 18, 46). La asociación entre los síntomas negativos y el descenso relativo de la actividad cerebral en el lóbulo frontal ha sido también descrita en pacientes que nunca habían recibido medicación neuroleptica, y en las etapas iniciales de la enfermedad (47, 48). El descenso de actividad frontal en los pacientes con una mayor severidad de síntomas negativos también ha sido descrita durante la realización de test de estimulación frontal (24). A pesar de que la mayoría de los trabajos señalan la asociación entre los síntomas negativos y una hipofrontalidad en esquizofrenia, no todos los estudios publicados confirman este hallazgo (49). Por otra parte, la actividad cerebral en los ganglios de la base se ha correlacionado positivamente con la severidad de los síntomas positivos en condiciones de reposo (18, 50).

En los últimos años ha crecido el número de estudios que buscan demostrar la existencia de patrones de activación cerebral propios de distintas dimensiones o síndromes clínicos esquizofrénicos. Tres han sido las dimensiones sintomatológicas más estudiadas: 1) síntomas negativos, deficitarios o pobreza psicomotora, 2) psicoticismo o distorsión de la realidad (alucinaciones y delirios) y 3) desorganización (trastornos formales del pensamiento y afecto inapropiado). Estos estudios señalan la existencia de una asociación entre los síntomas negativos y un descenso de actividad cerebral en el lóbulo frontal izquierdo y también sugieren la asociación entre el síndrome distorsión de la realidad y alteraciones en la actividad del lóbulo temporal izquierdo (51, 52). Sin embargo, el escaso número de estudios publicados y la falta de homogeneidad clínica de las mues-

tras referidas hacen difícil la obtención de conclusiones consistentes.

Interesante es el modelo propuesto por Dolan et al (1993), que postula la existencia de un patrón de activación cerebral propio de cada dimensión sintomatológica y que sería independiente de la patología psiquiátrica de base (53). De este modo, el descenso de rCBF en la corteza prefrontal izquierda y en el lóbulo parietal superior izquierdo estaría asociado a la presencia de pobreza de lenguaje tanto en pacientes esquizofrénicos como en pacientes con depresión.

Independientemente de los estudios dimensionales, otros grupos han intentado demostrar la existencia de patrones específicos de activación cerebral asociados a distintos subtipos de esquizofrenia. De este modo, la esquizofrenia paranoide se ha asociado a un descenso de rCBF en lóbulo frontal, mientras que un descenso del flujo cerebral en lóbulo temporal derecho ha sido descrito en los pacientes no paranoides (54). De interés son los trabajos que describen un descenso de la actividad metabólica cerebral en la corteza frontal, parietal y en el tálamo en los pacientes esquizofrénicos con síndrome deficitario (síntomas negativos primarios y persistentes) al compararlos con aquellos pacientes esquizofrénicos que no presentan este síndrome (55).

Dentro de los trabajos de investigación que pretenden identificar los marcadores biológicos propios de cada síntoma esquizofrénico, destacan los desarrollados en el estudio de las alucinaciones auditivas. Diversos estudios han demostrado una hiperactividad en el lóbulo temporal superior izquierdo en pacientes esquizofrénicos que sufrían alucinaciones auditivas prominentes en el momento del estudio (56, 57). Sin embargo, estos hallazgos no han sido corroborados en todos los estudios (58). Un aumento de la actividad cerebral en los ganglios de la base, tanto en una situación de reposo como tras una estimulación cognitiva, se ha asociado a la presencia de alucinaciones auditivas (59, 60). Estos trabajos postulan la existencia de patrones de activación cerebral propios para determinados síntomas positivos. Si esta hipótesis fuese cierta, la falta de homogeneidad en los resultados obtenidos podría ser estar justificada por el hecho de la variabilidad en las características de los síntomas positivos entre individuos.

## ESTUDIOS FUNCIONALES DE RECEPTORES CEREBRALES

Las técnicas de neuroimagen funcional cerebral también son utilizadas en el estudio y descripción de las posibles alteraciones a nivel neuroquímico (neurorreceptores y neurotransmisores) en la esquizofrenia (61). La utilización de radioligandos con una alta afinidad para determinados subtipos de receptores permite investigar la existencia de posibles anomalías en dichos receptores cerebrales. Tres han sido las líneas de investigación fundamentales en este campo: 1) estudio de los receptores dopaminérgicos, 2) estudio de los receptores glutama-

térgicos y benzodiacepínicos, y 3) estudio de los efectos de los fármacos antipsicóticos sobre los distintos neuroreceptores y su relación con las propiedades terapéuticas y efectos secundarios de los mismos.

1. Diversos estudios han intentado describir la distribución cerebral de los diferentes subtipos de receptores dopaminérgicos en pacientes esquizofrénicos. El aumento de la densidad (Bmax) de los receptores D2 en el núcleo caudado de pacientes que nunca habían recibido medicación neuroléptica fue descrito por primera vez por Wong et al (1986). Sin embargo, estudios posteriores no encontraron diferencias significativas en la densidad total de los receptores D1 y D2, en los ganglios de la base ni en el neocórtex (62). Estos estudios tampoco evidenciaron la existencia de alteraciones en la afinidad de los ligandos por los receptores que pudieran indicar variaciones en la configuración de dichos receptores (63, 64). Diferencias en las características clínicas de la muestra y en el método utilizado para la cuantificación de los receptores dopaminérgicos, podrían explicar las discrepancias en los resultados de los diferentes estudios. Estudios realizados con radioligandos con una afinidad específica para ciertos subtipos de receptores dopaminérgicos, han puesto de manifiesto la existencia de una elevación de los receptores D4 en esquizofrenia (65). De este modo, la inconsistencia de los resultados referentes a la densidad de receptores «D2-like» (D2, D3 y D4) en la esquizofrenia podría ser explicada por la utilización en los distintos estudios, de radioligandos con una diferente afinidad por específicas subpoblaciones de receptores dopaminérgicos.

Okuno et al (1997) demostraron, en una muestra de pacientes esquizofrénicos agudos que no estaban en tratamiento neuroléptico, un descenso en la densidad de los receptores D1 en la corteza prefrontal (66). Este descenso se correlacionaba positivamente con la severidad de síntomas negativos y con una menor puntuación en el WCST. En este mismo estudio no se encontraron diferencias significativas en la distribución de los receptores D2 y D1 en el estriado. De acuerdo con estos resultados, Breier et al (1997) encontraron la existencia de una anormal sensibilidad a la apomorfina de los receptores dopaminérgicos en pacientes esquizofrénicos (67).

2. Alteraciones en la distribución y afinidad de los receptores benzodiacepínicos en el lóbulo frontal han sido correlacionados positivamente con la severidad y cronicidad de la enfermedad en pacientes esquizofrénicos (68, 69). El descenso en la ocupación de receptores GABA<sub>A</sub>/ Benzodiacepínicos también ha sido asociado con la existencia de un marcado deterioro cognitivo, específicamente en pruebas de memoria y de atención visual (70). En otra línea de investigación, se ha demostrado la correlación positiva entre la severidad de los síntomas positivos y el incremento del rCBF en el lóbulo frontal y en la porción anterior del cingulum, tras la administración de un antagonista de los receptores glutamatergicos N-metil-D-aspartato (NMDA). Estos trabajos sugieren la implicación de una alteración de la neuro-

transmisión glutamatérgica en los mecanismos fisiopatológicos de la esquizofrenia (71-73).

3. Otros estudios han sido desarrollados con el propósito de investigar los efectos de la medicación neuroléptica sobre los distintos subtipos de receptores dopaminérgicos cerebrales, postulando hipótesis sobre qué receptor o neurotransmisor estaría implicado en los efectos terapéuticos del fármaco y cuál puede ser responsable de la aparición de efectos secundarios indeseables. Los neurolépticos típicos parecen provocar una regulación a la alta de los receptores D2 en pacientes esquizofrénicos (74, 75). De acuerdo con esta observación, Schroder et al (1998) describen que esta regulación a la alta de los receptores D2 es especialmente importante en los ganglios de la base de pacientes con una mala respuesta al tratamiento y con marcados efectos extrapiramidales secundarios (76). Por otro lado ha sido demostrada la existencia de una clara diferencia en los patrones de relativa ocupación de receptores dopaminérgicos (D2) y serotoninérgicos (5-HT<sub>2A</sub>) al comparar los neurolépticos típicos y atípicos (77). Estudios realizados con olanzapina revelan la existencia de unos específicos patrones de acción sobre determinados receptores dependiendo de la dosis de fármaco utilizada (78). Contrariamente, estudios realizados con clozapina no parecen indicar la existencia de una relación directa entre los niveles plasmáticos del fármaco y el grado de ocupación de los receptores D2 (79).

Otros grupos de investigación han estudiado la existencia de posibles alteraciones metabólicas, en el flujo sanguíneo o en la distribución de los receptores dopaminérgicos que pudieran predisponer a un cierto grupo de pacientes esquizofrénicos a desarrollar una disquinesia tardía (DT) durante el tratamiento con fármacos neurolépticos. Esta teoría postula la existencia de una vulnerabilidad biológica a desarrollar DT. Sin embargo, no se ha demostrado la existencia de alteraciones en la distribución y afinidad de los receptores dopaminérgicos D2 en el estriado de pacientes esquizofrénicos con DT (80, 81). Por otro lado, se ha descrito en un grupo de pacientes que desarrollaron con posterioridad DT, la existencia en una situación de reposo de una hiperactividad metabólica en la región temporolímbica, en el cerebelo y en el tronco del encéfalo, así como un descenso metabólico en las regiones parietales y cingulum (82). En esta misma línea de trabajo, también ha sido postulada la importancia que tiene el grado de ocupación de receptores D2 en los ganglios de la base de un determinado neuroléptico, como factor predictor de riesgo para desarrollar un síndrome extrapiramidal durante el tratamiento con dicho fármaco (83).

## DISCUSIÓN

En este artículo hemos revisado las principales líneas de investigación en el campo de la neuroimagen funcional cerebral que han sido seguidas en el estudio de las bases biológicas de la enfermedad que actualmente conocemos como esquizofrenia.

Después de analizar todos los datos expuestos con anterioridad se puede concluir que a pesar del enorme esfuerzo desarrollado en los últimos años en este campo, poco se ha avanzado en el objetivo de establecer posibles teorías fisiopatológicas explicativas de la esquizofrenia. Sin embargo, una perspectiva histórica permite constatar que aproximadamente solamente dos décadas contemplan el nacimiento y desarrollo de estas técnicas de imagen cerebral que bien podrían ser consideradas como en una etapa de consolidación. El continuo y rápido avance de la tecnología en la adquisición, en el estudio estadístico, en la mejora de la resolución espacial y temporal y en la interpretación de las imágenes obtenidas, hace por una parte que la comparación directa entre los primeros y los más recientes estudios sea difícil, lo que supone un inconveniente para la evaluación y la replicabilidad de los hallazgos. Pero por otra parte, esta continua mejora en las posibilidades técnicas permite albergar esperanzas futuras de encontrar hallazgos más consistentes sobre los cuales desarrollar nuevas teorías sobre las alteraciones fisiopatológicas cerebrales existentes en la esquizofrenia.

Es importante considerar dos aspectos que dificultan la investigación de las enfermedades mentales y por ende pueden justificar la falta de replicabilidad en los resultados obtenidos. Primero, el estudio de las alteraciones en el funcionamiento cerebral de las enfermedades psiquiátricas pasa por el estudio y descripción de los patrones de funcionamiento cerebrales en individuos sanos, tarea de por sí difícil considerando la complejidad anatómica y funcional del cerebro humano. Segundo, la heterogeneidad en los síntomas que hace que no exista un fenotipo definido de la esquizofrenia, la presencia de psicofármacos durante las pruebas o la variabilidad en el tiempo de evolución de la enfermedad, son algunos de los factores que pueden motivar la falta de consistencia de los resultados. Por lo tanto, debemos ser cautos y críticos tanto en la interpretación y valoración de los resultados como en la estimación de la capacidad que las técnicas de neuroimagen funcional tienen para reflejar las alteraciones biológicas de las enfermedades mentales.

Sin embargo, no debemos dejarnos llevar por el escepticismo y la desilusión. La neuroimagen funcional constituye un instrumento de gran valor en la investigación de las alteraciones neuronales presentes en la esquizofrenia. Muchos son los datos disponibles y las teorías fisiopatológicas que pueden ser postuladas. Así, el hallazgo más replicado en los estudios funcionales es la existencia de una alteración frontal que ha sido demostrada en situación de reposo y tras una estimulación cognitiva. Esta hipofrontalidad se asocia a la presencia de síntomas negativos y parece estar presente en los pacientes esquizofrénicos independientemente del tiempo de evolución y la presencia de medicación neuroléptica. Interesantemente, los estudios estructurales también convergen hacia este hecho. Por otro lado, los estudios neuroquímicos demuestran la existencia de alteraciones en poblaciones específicas de receptores localizadas en

áreas cerebrales especialmente implicadas en la patofisiología de la enfermedad. Estos mismos estudios están proporcionando un avance considerable en el desarrollo de nuevos psicofármacos con una mayor eficacia y especificidad, reduciendo de ese modo la aparición de efectos secundarios indeseables.

De interés es la evolución experimentada en los planteamientos teóricos en la investigación de la esquizofrenia. Los primeros estudios estaban basados en el principio de «ver y describir». Las investigaciones giraban entonces en torno a la búsqueda de diferencias groseras de los patrones de activación cerebral al comparar a los pacientes esquizofrénicos con sujetos voluntarios sanos. Estos estudios pretendían asociar la existencia de anomalías cerebrales localizadas en regiones cerebrales específicas que serían las responsables de la aparición de los distintos síntomas. Pronto se constató que determinadas variables clínicas y cognitivas podían producir drásticos cambios en los resultados obtenidos. De este modo, posteriores estudios están basados en el principio de «controlar, ver y describir». Por otro lado, esta primera conceptualización localiccionista de las alteraciones neuronales en la esquizofrenia ha dejado paso recientemente a la idea de la existencia de una alteración en la conexión entre diferentes estructuras o regiones cerebrales (31, 84-86). La esquizofrenia no sería provocada por una anomalía en una región cerebral específica (por ejemplo, lóbulo frontal, tálamo, lóbulo temporal, cerebelo...), sino que sería el resultado de una alteración en la conexión normal entre estructuras cerebrales corticales y subcorticales. De este modo, los más recientes estudios de neuroimagen funcional se basan en el principio de «controlar, estimular, ver, y describir». Estos estudios pretenden explorar el funcionamiento y la conectividad entre las distintas regiones cerebrales durante la realización de pruebas de estimulación cognitiva, permitiéndonos probar experimentalmente hipótesis postuladas sobre los mecanismos fisiopatogénicos implicados en la génesis de esta enfermedad. La evolución de estos planteamientos teóricos esta íntimamente ligada al progreso en las posibilidades que ofrecen estas técnicas de neuroimagen para explorar *in vivo* el funcionamiento del cerebro humano.

Sin embargo, no debemos olvidar que el fundamento científico de los estudios de neuroimagen, estructural y funcional, asume que las alteraciones macroscópicas evidenciadas en las enfermedades mentales son el reflejo de anomalías existentes a nivel microestructural (celular, sinapsis, densidad de receptores). De este modo, el reto futuro más difícil que afronta la investigación en neuroimagen cerebral es el de intentar asociar las alteraciones evidenciadas mediante las técnicas de neuroimagen con las alteraciones a nivel celular o molecular que deben ser consideradas como las alteraciones básicas de la enfermedad. En este sentido, la combinación de las distintas técnicas de neuroimagen estructural, funcional, electrofisiológicas, espectrográficas, de biología molecular y genéticas deben ser aunadas en un esfuerzo común que permita el avance en la investigación de las bases bioló-

gicas de la esquizofrenia y desde este conocimiento, ser capaces de ofrecer unos tratamientos más eficaces y específicos.

## AGRADECIMIENTOS

Este artículo ha sido escrito gracias a las becas BAE del Fondo de Investigaciones Científicas: 97/5091, 97/5023, 98/5091 y 98/5015.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Raichle M, Grubb R, Gado M, Eichling J, Ter-Pergossina M. Correlation between regional cerebral blood flow and oxidative metabolism. *Arch Neurol* 1976; 33:523-6.
2. Andreasen NC. *Brain imaging: applications in psychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1989.
3. Turner R, Jezzard P. Magnetic resonance studies of brain functional activation using echo-planar imaging. En: Thatcher RW, Hallet M, Zeffiro T, John ER, Huerta M, eds. *Functional neuroimaging: technical foundations*. San Diego: Academic Press; 1994.
4. Andreasen NC, Cohen G, Harris G, Cizadlo T, Parkkinen J, Rezaei K, Swayze VW. Image processing for the study of brain structure and function: problems and programs. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4: 125-33.
5. Berman KF, Weinberger DR. Functional localization in the brain in schizophrenia. En: Tasman A, Goldfinger SM, eds. *Review of Psychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press 1991;10: 24-59.
6. Buchsbaum MS, Hazlett EA. Positron Emission Tomography studies of abnormal glucose metabolism in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998;24:343-64.
7. Berman KF, Weinberger DR. Cerebral blood flow studies in schizophrenia. En: Nasrallah H, Weinberger DR, editores. *The neurobiology of schizophrenia*. Amsterdam: Elsevier/NorthHolland Press; 1986. p. 277-307.
8. Velakoulis D, Panelis C. What have we learned from functional imaging studies in schizophrenia? The role of frontal, striatal and temporal areas. *Aust NZ J Psychiatry* 1996;30:195-209.
9. Bajc M, Medved V, Basic M, Topuzovic N, Babic D. Cerebral perfusion inhomogeneities in schizophrenia demonstrated with single photon emission computed tomography and 99Tcm-hexamethylpropyleneamineoxime. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80:427-33.
10. Siegel BV, Buchsbaum M, Bunney WE, Gottschalk LA, Haier RJ, Lohr JB, et al. Cortico-striatal-thalamic circuits and brain glucose metabolic activity in 70 unmedicated male schizophrenics. *Am J Psychiatry* 1993;150:1325-36.
11. Wolkin A, Sanfilippo M, Wolf AP, Angrist B, Brodie JD, Rotrosen J. Negative symptoms and hypofrontality in

- chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:959-65.
12. Wolkin A, Jaeger J, Brodie JD, Wolf AP, Fowler J, Rotrosen J, et al. Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determined by positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 1985;142:564-71.
  13. Early TS, Reiman EM, Raichle ME, Spitznagel EL. Left globus pallidus abnormality in never-medicated patients with schizophrenia. *Proc Nat Acad Sci USA* 1987;84:561-3.
  14. Kling AS, Metter EJ, Riege WH, Kuhl DE. Comparison of PET measurement of local brain glucose metabolism and CAT measurement of brain atrophy in chronic schizophrenia and depression. *Am J Psychiatry* 1986;143:175-80.
  15. Sheppard G, Gruzeliier J, Manchanda R, Hirsh SR. <sup>15</sup>O positron emission tomography scanning in predominantly never treated acute schizophrenic patients. *Lancet* 1983;31:1446-52.
  16. Cleghorn JM, Garnett ES, Nahmias C, Firnau G, Brown GM, Kaplan R, et al. Increased frontal and reduced parietal glucose metabolism in acute untreated schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989;28:119-23.
  17. Buchsbaum MS, Potkin SG, Siegel BV, Lohr J, Katz M, Gottschalk LA, et al. Striatal metabolic rate and clinical response to neuroleptics in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:966-74.
  18. Wiesel FA, Wik G, Sjogren I, Blomqvist G, Greitz T, Stone-Elander S. Regional brain glucose metabolism in drug free schizophrenic patients and clinical correlates. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:628-41.
  19. DeLisi LE, Holcomb HH, Cohen RM, Pickar D, Carpenter W, Morigiwa JM, et al. Positron emission tomography in schizophrenic patients with and without neuroleptic medication. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985;5:201-6.
  20. Szechtman H, Nahmias C, Garnett S, Firnau G, Brown GM, Kaplan RD, Clerghorn JM. Effect of neuroleptics on altered cerebral glucose metabolism in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:523-32.
  21. Cleghorn JM, Szechtman H, Garnett ES, Nahmias C, Brown GM, Kaplan RD, Szechtman B. Apomorphine effects on brain metabolism in neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1991;40:135-53.
  22. Buchsbaum MS. Positron emission tomography studies of abnormal glucose metabolism in schizophrenia illness. *Clin Neuroscience* 1995;3:122-30.
  23. Buchsbaum MS, Someya T, Teng YC, Abel L, Chin S, Najafi A, et al. PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996;153:191-9.
  24. Andreasen NC, Rezaei K, Alliger R, Swayze VW, Flaum M, Kirchner P, et al. Hypofrontality in schizophrenic patients with chronic schizophrenia: assessment with xenon <sup>133</sup> single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:943-58.
  25. Parellada E, Catafau AM, Bernardo M, Lomena F, Gonzalez-Monclus E, Setoain J. Prefrontal dysfunction in young acute neuroleptic-naive schizophrenic patients: a resting activation SPECT study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1994;55:131-9.
  26. Weinberger DR, Berman KF, Zec RE. Psychologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia I. Regional blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:114-24.
  27. Gur RE, Pearlson GD. Neuroimaging in schizophrenia research. *Schizophr Bull* 1993;19:337-53.
  28. Andreasen NC. Linking mind and brain in the study of mental illnesses: A project for a scientific psychopathology. *Science* 1997;275:1586-93.
  29. Frith CD. The cognitive abnormalities underlying the symptomatology and the disability of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10 (Supl 3):87-98.
  30. Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:348-57.
  31. Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezaei K, Boles Ponto LL, et al. Schizophrenia and cognitive dysmetria: A positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:9985-90.
  32. Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC, O'Leary D, Watkins GL, Boles-Ponto LL, Hichwa RD. Recalling word list reveals «cognitive dysmetria» in schizophrenic patients. A PET study. *Am J Psychiatry* 1999;156:386-92.
  33. Wiser AK, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto L, Hichwa RD. Dysfunctional cortico-cerebellar circuits cause «cognitive dysmetria» in schizophrenia. *Neuroreport* 1998;9:1895-9.
  34. Frith CD, Friston KJ, Herold S, Silbersweig D, Fletcher P, Cahill C, et al. Regional brain activity in chronic schizophrenic patients during the performance of a verbal fluency task. *Br J Psychiatry* 1995;167:343-9.
  35. Ganguli R, Carter C, Mintun M, Brar J, Becker J, Sarma R, Nichols T, Bennington E. PET mapping study of auditory verbal supraspan memory versus visual fixation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1997;41:33-42.
  36. Gur RE, Jaggi JL, Shtasel DL, Ragland JD, Gur RC. Cerebral blood flow in schizophrenia: effects of memory processing on regional activation. *Biol Psychiatry* 1994;35:3-15.
  37. Carter CS, Mintun M, Nichols T, Cohen JD. Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficit in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154:1670-5.
  38. O'Leary D, Andreasen NC, Hurting R, Kesler ML, Rogers M, Arndt S, et al. Auditory attentional deficits in patients with schizophrenia. *Brain Lang* 1996;53:633-41.
  39. McGuire PK, Shah GMS, Murray RM. Increased blood flow in Broca's area during hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 1993;342:703-6.

40. McGuire PK, Silbersweig DA, Wright I, Murray RM, David AS, Frackowiak RSJ, Frith CD. Abnormal monitoring of inner speech: a physiological basis for auditory hallucinations. *Lancet* 1995;343:596-600.
41. David AS, Woodruff PWR, Howard R, Mellers JDC, Brammer M, Bullmore E, et al. Auditory hallucinations inhibit exogenous activation of auditory association cortex. *Neuroreport* 1996;7:932-6.
42. Kindermann SS, Karimi A, Symonds L, Brown GG, Jeste DV. Review of functional magnetic imaging in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;27:143-56.
43. Volz HP, Gaser C, Hager F, Rzanny R, Mentzel HJ, Kreitschmann-Andermahr I, et al. Brain activation during cognitive stimulation with the Wisconsin Sorting Card Test. A functional MRI study on healthy volunteers and schizophrenics. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1997;75:145-57.
44. Yurgelun-Todd DA, Waternaux CM, Cohen BM, Gruber SA, English CD, Renshaw OF. Functional magnetic resonance imaging in schizophrenic patients and comparison subjects during word production. *Am J Psychiatry* 1996;153:200-5.
45. Ingvar DH, Franzen G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974;50:425-62.
46. Volkow ND, Wolf AP, Van Gelder P, Brodie JD, Overall JE, Cancro R, Gómez-Mont F. Phenomenological correlates of metabolic activity in 18 patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987;144:151-8.
47. Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet* 1997;349:1730-4.
48. Sabri O, Erkwow R, Schreckenberger M, Owega A, Sass H, Buell U. Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet* 1997;349:1735-9.
49. Gur RE, Mozley D, Resnick SM, Mozley LH, Shtasel DL, Gallacher F, et al. Resting cerebral glucose metabolism in first-episode and previously treated patients with schizophrenia relates to clinical features. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:657-67.
50. Musalek M, Podreka I, Walter H, Suess E, Passweg V, Nutzinger D, et al. Regional brain function in hallucinations: a study of regional cerebral blood flow with 99m-Tc-HMPAO-SPECT in patients with auditory hallucinations, tactile hallucinations and normal controls. *Compr Psychiatry* 1989;30:99-108.
51. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RSJ. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;160:179-86.
52. Schröder J, Buchsbaum MS, Siegel BV, Geider FJ, Niethammer R. Structural and functional correlates of subsyndromes in chronic schizophrenia. *Psychopathology* 1995;28:38-45.
53. Dolan RJ, Bench CJ, Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Grasby PM, Frackowiak RSJ. Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in the major psychoses: symptom or disease specificity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1290-4.
54. Paulman RG, Devous MD, Gregory RR, Herman JH, Jennings L, Bonte FJ, et al. Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: dynamic single-photon tomography and neuropsychological assessment of schizophrenic brain function. *Biol Psychiatry* 1990;27:377-99.
55. Tamminga CA, Thaker GK, Buchanan R, Kirkpatrick B, Alphas LD, Chase TN, Carpenter WT. Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with FDG and neocortical alterations with deficit syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:522-30.
56. Kurachi M, Kobayashi K, Matsubara R, Hiramatsu H, Yamaguchi N, Matsuda H, et al. Regional cerebral blood flow in schizophrenic disorders. *Eur Neurol* 1985;24:176-81.
57. Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootenck S, et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995;378:176-9.
58. Cleghorn JM, Franco S, Szechtman B, Kaplan RD, Szechtman H, Brown GM, et al. Toward a brain map of auditory hallucinations. *Am J Psychiatry* 1992;149:1062-9.
59. Busatto GF, David AS, Costa DC, Ell PJ, Pilowsky LS, Lucey JV, Kerwin RW. Schizophrenic auditory hallucinations are associated with increased regional cerebral blood flow during verbal memory activation in a study using single photon emission computed tomography. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1995;61:255-64.
60. Notardonato H, Gonzalez-Aviles A, Van Heertum RL, O'Connell RA, Yudd AP. The potential value of serial cerebral SPECT scanning in the evaluation of psychiatric illness. *Clin Nucl Med* 1989;14:319-22.
61. Sedvall G, Farde L. Chemical brain anatomy in schizophrenia. *Lancet* 1995;346:743-9.
62. Wong DF, Wagner HN, Tune LE, Dannals RF, Pearlson GD, Links JM, et al. Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug naive schizophrenics. *Science* 1986;234:1558-63.
63. Farde L, Wiesel FA, Stone-Elander S, Halldin C, Nordstrom AL, Hall H, Sedvall G. D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:213-9.
64. Hietala J, Syvalahti E, Vuorio K, Nagren K, Lehtikainen P, Ruotsalainen U, et al. Striatal D2 dopamine receptor characteristics in neuroleptic-naive schizophrenic patients studied with positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:116-23.
65. Seeman P, Guan H-C, Van Tol HHM. Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia. *Nature* 1993;365:441-5.
66. Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, Kobayashi K, Inoue O, Terasaki O, et al. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 1997;385:634-6.



67. Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de Bartolomeis A, et al. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentration: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2569-74.
68. Busatto GF, Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, David AS, Lucey JV, Kerwin RW. Correlation between reduced in vivo benzodiazepine receptor binding and severity of psychotic symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154:56-63.
69. Schröder J, Bubeck B, Demish S, Sauer H. Benzodiazepine receptor distribution and diazepam binding in schizophrenia: an exploratory study. *Psychiatry Res* 1997;68:125-31.
70. Ball S, Busatto GF, David AS, Jones SH, Hemsley DR, Pilowsky LS, et al. Cognitive functioning and GABA/benzodiazepine receptor binding in schizophrenia: a <sup>123</sup>I-isomazenil SPET study. *Biol Psychiatry* 1998;43:107-17.
71. Lahti AC, Holcomb HH, Medoff DR, Tamminga CA. Ketamine activates psychosis and alters limbic blood flow in schizophrenia. *Neuroreport* 1995;6:869-72.
72. Smith GS, Schlosser R, Brodie JD, Dewey SL, Logan J, Vitkun SA, et al. Glutamate modulation of dopamine measured in vivo with positron emission tomography (PET) and <sup>11</sup>C-raclopride in normal human subjects. *Neuropsychopharmacology* 1998;18:18-25.
73. Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, Antonini A, Maguire P, Missimer J, Angst J. Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose (FDG). *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7:9-24.
74. Farde L, Nordstrom AL. PET analysis indicates atypical central dopamine receptor occupancy in clozapine-treated patients. *Br J Psychiatry* 1992;160(Supl 17):30-3.
75. Staedt J, Stoppe G, Kögler A, Riemann H, Hajak G, Rodenbeck A, et al. [<sup>123</sup>I] IBZM SPET analysis of dopamine D2 receptor occupancy in narcoleptic patients in the course of treatment. *Biol Psychiatry* 1996;39:107-11.
76. Schröder J, Silvestri S, Bubeck B, Karr M, Demisch S, Scherrer S, et al. D2 dopamine receptor up-regulation, treatment response, neurological soft signs, and extrapyramidal side effects in schizophrenia: A follow-up study with tomography in the drug-naive and after neuroleptic treatment. *Biol Psychiatry* 1998;43:660-5.
77. Goyer PF, Berridge MS, Morris ED, Semple WE, Compton-Toth BA, Schulz SC, et al. PET measurements of neuroreceptor occupancy by typical and atypical neuroleptics. *J Nucl Med* 1996;37:1122-7.
78. Kapur S, Zipursky RB, Remington G, Jones C, Da Silva J, Wilson AA, Houle S. 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: A PET investigation. *Am J Psychiatry* 1998;155:921-8.
79. Nordstrom AL, Farde L, Nyberg S, Karlsson P, Halldin C, Sedvall G. D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, and 5-HT<sub>2</sub> receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: a PET study of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:1444-9.
80. Andersson U, Erkenas SA, Hartvig P, Ulin J, Langston B, Haggstrom JE. Striatal binding of <sup>11</sup>C-NMSP studied with positron emission tomography in patients with tardive dyskinesia: No evidence for altered dopamine D<sub>2</sub> receptor binding. *J Neural Transm Gen Sect* 1990;79:215-6.
81. Blin J, Baron JC, Cambon H, Bonnet AM, Dubois B, Loc'h C, et al. Striatal dopamine D<sub>2</sub> receptors in tardive dyskinesia: PET study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1248-52.
82. Szymanski S, Gur RC, Gallacher F, Mozley LH, Gur RE. Vulnerability to tardive dyskinesia development in schizophrenia: an FDG-PET study of cerebral metabolism. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:567-75.
83. Farde L, Mack RJ, Nyberg S, Halldin C. D<sub>2</sub> occupancy, extrapyramidal side effects and antipsychotic drug treatment: a pilot study with sertindol in healthy subjects. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(Supl 1):3-7.
84. Frith C. Disordered functional connectivity in schizophrenia? *Psychol Med* 1996;26:663-7.
85. Goldman-Rakic PS, Selemon LD. Functional and anatomical aspects of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23:437-58.
86. Pearlson GD, Petty RG, Ross CA, Tien AY. Schizophrenia: A disease of heteromodal association cortex? *Neuropsychopharmacology* 1996;14:1-17.

Correspondencia:  
Benedicto Crespo-Facorro, MD  
Mental Health Research Center, 2911 JPP  
Department of Psychiatry  
University of Iowa Hospitals and Clinics  
200 Hawkins Drive, Iowa City, IA 52242  
USA  
E-mail: Bene@kety.psychiatry.uiowa.edu